ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 100 unità/ml soluzione iniettabile in flaconcino
Humalog 100 unità/ml soluzione iniettabile in cartuccia
Humalog 100 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile in una penna preriempita
Humalog 100 unità/ml Junior KwikPen soluzione iniettabile in una penna preriempita
Humalog 100 unità/ml Tempo Pen soluzione iniettabile in una penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 unità di insulina lispro* (equivalenti a 3,5 mg).

Flaconcino

Ogni flaconcino contiene 1000 unità di insulina lispro in 10 ml di soluzione.

Cartuccia

Ogni cartuccia contiene 300 unità di insulina lispro in 3 ml di soluzione.

KwikPen e Tempo Pen

Ogni penna preriempita contiene 300 unità di insulina lispro in 3 ml di soluzione.
Ogni penna preriempita eroga da 1 a 60 unità con incrementi di 1 unità alla volta.

Junior KwikPen

Ogni penna preriempita contiene 300 unità di insulina lispro in 3 ml di soluzione.
Ogni Junior KwikPen eroga da 0,5 a 30 unità con incrementi di 0,5 unità alla volta.

* Prodotto in *E. Coli* con tecnologia del DNA ricombinante

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione acquosa limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti e bambini con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio. Humalog è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose deve essere determinata dal medico secondo le necessità del paziente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Junior KwikPen

Humalog 100 unità/ml Junior KwikPen è adatta per pazienti che possono beneficiare di aggiustamenti più fini della dose di insulina.

Humalog può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog può essere somministrato anche subito dopo i pasti.

Humalog somministrato per via sottocutanea agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina solubile. Questa rapida comparsa dell'attività fa sì che l'iniezione di Humalog (o, nel caso di somministrazione mediante infusione sottocutanea continua, il bolo di Humalog) possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Indipendentemente dalla sede d'iniezione permane una comparsa di attività più veloce rispetto all'insulina umana solubile. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

Humalog può essere usato in associazione ad un'insulina ad azione prolungata o a sulfoniluree orali, secondo il parere del medico.

Popolazioni particolari

Compromissione renale
Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di compromissione renale.

Compromissione epatica
Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con compromissione epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con compromissione epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Popolazione pediatrica
Humalog può essere usato in adolescenti e bambini (vedere paragrafo 5.1).

Metodo di somministrazione

Uso sottocutaneo

Humalog deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea.

La Kwikpen, la Junior KwikPen e la Tempo Pen sono adatte soltanto per iniezioni sottocutanee. Humalog in cartucce è adatto soltanto per iniezioni sottocutanee con una penna riutilizzabile Lilly o con sistemi di microinfusione compatibili per l'infusione sottocutanea continua di insulina (*continuous subcutaneous insulin infusion* - CSII).

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese, per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata.
I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

Agenzia Italiana del Farmaco

Humalog KwikPen
Humalog KwikPen è disponibile in due concentrazioni. Humalog 100 unità/ml KwikPen (e Humalog 200 unità/ml KwikPen, *vedere RCP separato*) eroga da 1 a 60 unità con incrementi di 1 unità alla volta in una singola iniezione. Humalog 100 unità/ml Junior KwikPen eroga da 0,5 a 30 unità con incrementi di 0,5 unità alla volta in una singola iniezione. **Il numero di unità di insulina è mostrato nella finestrella di dosaggio della penna indipendentemente dalla concentrazione** e **nessuna** conversione del dosaggio deve essere fatta quando si trasferisce un paziente ad una nuova concentrazione o ad una penna con incrementi di dose diversi.

Humalog Tempo Pen
Humalog 100 unità/ml Tempo Pen eroga da 1 a 60 unità con incrementi di 1 unità alla volta in una singola iniezione. Il numero di unità di insulina è mostrato nella finestrella di dosaggio della penna indipendentemente dalla concentrazione e nessuna conversione del dosaggio deve essere fatta quando si trasferisce un paziente ad una nuova concentrazione o ad una penna con incrementi di dose diversi. La Tempo Pen può essere utilizzata con il modulo di trasferimento dati Tempo Smart Button opzionale (vedere paragrafo 6.6).

Come con qualsiasi iniezione di insulina, quando utilizza la Tempo Pen, il Tempo Smart Button e l'applicazione mobile, il paziente deve essere istruito a controllare i livelli di zucchero nel sangue nel caso in cui stia valutando o decidendo di farsi un'altra iniezione se non è sicuro di quanta insulina si sia iniettato.

Impiego di Humalog in microinfusori per insulina
Per l'iniezione sottocutanea di Humalog utilizzando un microinfusore ad infusione continua, è possibile riempire il serbatoio del microinfusore da un flaconcino di Humalog 100 unità/ml. Alcuni microinfusori sono compatibili con cartucce che possono essere inserite intatte nel microinfusore.

Solo alcuni microinfusori per l'infusione di insulina con marchio CE possono essere usati per somministrare insulina lispro. Prima di somministrare l'insulina lispro devono essere lette attentamente le istruzioni fornite dal produttore del microinfusore per stabilire l'adeguatezza di quel particolare microinfusore. Usare il serbatoio e il catetere appropriati per il microinfusore. Durante il riempimento del serbatoio del microinfusore evitare di danneggiarlo utilizzando la lunghezza corretta dell'ago nel sistema di riempimento. Il set per l'infusione (tubo e cannula) deve essere cambiato seguendo le istruzioni allegate al set di infusione. Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio si sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia considerare la necessità di ridurre o interrompere l'infusione di insulina. Un malfunzionamento del microinfusore o un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se si sospetta un'interruzione nel flusso di insulina, seguire le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il microinfusore. Quando viene impiegato con un microinfusore per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

<u>*Somministrazione endovenosa di insulina*</u>

Se necessario, Humalog può essere somministrato anche per via endovenosa, ad esempio: per il controllo dei livelli di glucosio nel sangue durante chetoacidosi, in caso di malattie acute o durante periodi intra e post operatori.

Humalog 100 unità/ml è disponibile in flaconcini se è necessaria la somministrazione di un'iniezione endovenosa.

L'iniezione endovenosa di insulina lispro deve essere effettuata seguendo la normale pratica clinica per le iniezioni endovenose, per esempio mediante bolo endovenoso o tramite un dispositivo per infusione. E' richiesto un frequente monitoraggio dei livelli di glucosio nel sangue.

Agenzia Italiana del Farmaco

I dispositivi per infusione con concentrazioni di insulina lispro da 0,1 unità/ml a 1,0 unità/ml in soluzioni di sodio cloruro allo 0,9% o di destrosio al 5% sono stabili a temperatura ambiente per 48 ore. Si raccomanda di regolare il dispositivo prima di iniziare l'infusione al paziente.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare/solubile, NPH/isofano, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio. Per le insuline ad azione rapida, qualsiasi paziente in trattamento anche con insulina basale deve ottimizzare il dosaggio di entrambe le insuline per ottenere un controllo del glucosio durante l'intera giornata, in particolare di notte e a digiuno.

Flaconcino

Quando si miscela Humalog con un'insulina ad azione prolungata, l'analogo rapido Humalog deve essere aspirato nella siringa per primo, per prevenire la contaminazione del flaconcino da parte dell'insulina a più lunga durata d'azione. Seguire le istruzioni del medico riguardo alla possibilità di mescolare le insuline in anticipo o immediatamente prima dell'iniezione. E' importante seguire sempre lo stesso metodo.

Ipoglicemia e iperglicemia

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell'ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l'intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l'uso di farmaci come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Tecnica di iniezione

Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio

Agenzia Italiana del Farmaco

ematico dopo avere cambiato sito di iniezione; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Fabbisogno di insulina e aggiustamenti posologici

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia. Una conseguenza della farmacodinamica degli analoghi dell'insulina ad azione rapida è che, se si verifica ipoglicemia, questa può avvenire più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Uso di Humalog in associazione a pioglitazone

Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

Evitare errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare scambi accidentali tra le due differenti concentrazioni di Humalog KwikPen e con altri prodotti contenenti insulina.

I pazienti devono verificare visivamente le unità selezionate sul contatore della dose della penna. Pertanto, il requisito per i pazienti per poter effettuare l'autoiniezione è di essere in grado di leggere il contatore della dose sulla penna. I pazienti che sono non vedenti o che hanno scarsa acuità visiva devono essere istruiti a ricercare sempre aiuto/assistenza da un'altra persona che abbia una buona capacità visiva e sia addestrata all'uso della penna per l'insulina.

Tempo Pen

La Tempo Pen contiene un magnete (vedere paragrafo 6.5) che può interferire con le funzioni di un dispositivo medico elettronico impiantabile, come ad esempio un pacemaker. Il campo magnetico si estende per circa 1,5 cm.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per la contemporanea somministrazione di prodotti medicinali con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo, i beta$_2$-agonisti (come ritodrina, salbutamolo, terbutalina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di prodotti medicinali con attività ipoglicemizzante come gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione

Agenzia Italiana del Farmaco

dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina (sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente). Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne in gravidanza che hanno il diabete.

Allattamento

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina, della dieta o di entrambi.

Fertilità

Negli studi condotti su animali, l'insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze l'opportunità di porsi alla guida deve essere valutata.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia è l'effetto indesiderato più frequente conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate provenienti dagli studi clinici sono riportate di seguito suddivise secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base all'incidenza decrescente (molto comune: ≥1/10; comune: da ≥1/100 a <1/10; non comune: da ≥1/1.000 a <1/100; raro: da ≥1/10.000 a

Agenzia Italiana del Farmaco

<1/1.000; molto raro: <1/10.000)); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per Sistemi e Organi MedDRA	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Molto raro**	**Non nota**
Disturbi del sistema immunitario						
Reazioni allergiche locali		X				
Reazioni allergiche sistemiche				X		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Lipodistrofia			X			
Amiloidosi cutanea						X

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Allergia locale

L'allergia locale nei pazienti è comune. Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione.

Allergia sistemica

L'allergia sistemica, che è rara ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Si possono verificare lipodistrofia e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallentano l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area di iniezione può contribuire a ridurre o prevenire l'insorgenza di queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Edema

Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

Agenzia Italiana del Farmaco

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi come conseguenza di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone dovranno ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione rapida, Codice ATC: A10AB04

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

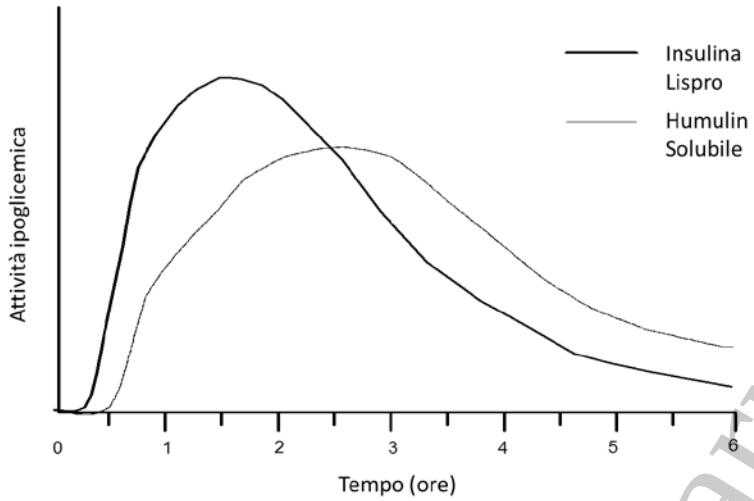
Inoltre l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina solubile che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Insulina lispro agisce più rapidamente ed ha una durata d'azione più breve (2-5 ore) rispetto all'insulina solubile.

Studi clinici con l'insulina lispro in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato una iperglicemia postprandiale ridotta rispetto all'uso di insulina umana solubile.

Come accade con tutte le preparazioni di insulina, l'andamento temporale dell'azione di insulina lispro può variare da un individuo all'altro o, in tempi diversi, nello stesso individuo e dipende dalla dose, dalla sede di iniezione, dal flusso ematico, dalla temperatura corporea e dall'attività fisica. Il profilo tipico di attività (curva di utilizzazione del glucosio) successivo alla iniezione sottocutanea viene illustrato qui sotto.

Agenzia Italiana del Farmaco



Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

Studi clinici sono stati effettuati in bambini (61 pazienti di età compresa tra 2 e 11 anni) e in bambini ed adolescenti (481 pazienti di età compresa tra 9 e 19 anni), confrontando l'insulina lispro con l'insulina umana solubile. Il profilo farmacodinamico dell'insulina lispro nei bambini è simile a quello osservato negli adulti.

Il trattamento con insulina lispro somministrata mediante microinfusori per infusione sottocutanea ha dimostrato di produrre livelli di emoglobina glicosilata più bassi rispetto all'insulina solubile. In uno studio crossover in doppio cieco, la riduzione dei livelli di emoglobina glicosilata dopo 12 settimane di trattamento è stata di 0,37 punti percentuali con insulina lispro rispetto a 0,03 punti percentuali con insulina solubile (p=0,004).

Studi clinici in pazienti con diabete di tipo 2, trattati con sulfoniluree alle massime dosi, hanno mostrato che l'aggiunta di insulina lispro riduce in modo significativo la HbA_{1c} rispetto all'uso di sulfonilurea da sola. La riduzione dell'HbA_{1c} dovrebbe essere attesa anche con altri prodotti insulinici, come l'insulina solubile o isofano.

Studi clinici con insulina lispro in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato un numero ridotto di episodi di ipoglicemia notturna rispetto all'uso di insulina umana solubile. In alcuni studi la riduzione dell'ipoglicemia notturna era associata ad un aumento degli episodi di ipoglicemia durante il giorno.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale o epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, risultarono mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. Nella valutazione del

Agenzia Italiana del Farmaco

significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con compromissione renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile furono sostanzialmente mantenute e dimostrarono di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con compromissione epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta, a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

m-Cresolo
Glicerolo
Sodio fosfato bibasico $7H_2O$
Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH.

6.2 Incompatibilità

Flaconcino

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Cartuccia, KwikPen, Junior KwikPen e Tempo Pen

Questi medicinali non devono essere miscelati con nessun'altra insulina o qualsiasi altro medicinale.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'uso

3 anni.

Dopo il primo utilizzo/dopo l'inserimento della cartuccia nella penna

28 giorni.

Agenzia Italiana del Farmaco

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Prima dell'uso

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Dopo il primo utilizzo/dopo l'inserimento della cartuccia nella penna

Flaconcino

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C) o a temperatura inferiore a 30°C.

Cartuccia

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna con la cartuccia inserita non deve essere conservata con l'ago inserito.

KwikPen, Junior KwikPen e Tempo Pen

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna preriempita non deve essere conservata con l'ago inserito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino

La soluzione è contenuta in flaconcini di vetro flint tipo I, sigillati con tappi in butile o alobutile e chiusi saldamente con ghiere di alluminio. Può essere usato dimeticone o emulsione di silicone per trattare il tappo del flaconcino.

Flaconcino da 10 ml: confezioni da 1 o 2 o confezione multipla da 5 (5 confezioni da 1). E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Cartuccia

La soluzione è contenuta in cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in butile o alobutile e testine a stantuffo, e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Può essere usato dimeticone o emulsione di silicone per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia.

Cartuccia da 3 ml: confezioni da 5 o 10. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

KwikPen

La soluzione è contenuta in cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in butile o alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Può essere usato dimeticone o emulsione di silicone per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia. Le cartucce da 3 ml sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione usa e getta, chiamato "KwikPen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

KwikPen da 3 ml: confezioni da 5 o confezione multipla da 10 (2 confezioni da 5). E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Agenzia Italiana del Farmaco

Junior KwikPen

Cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in alobutile chiuse saldamente con ghiere di alluminio e testine a stantuffo in bromoblutile. Può essere usato dimeticone o emulsione di silicone per trattare il pistoncino della cartuccia. Le cartucce da 3 ml sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione usa e getta, chiamato "Junior KwikPen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

Junior KwikPen da 3 ml: confezioni da 1 penna preriempita, 5 penne preriempite o confezioni multiple da 10 (2 confezioni da 5) penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Tempo Pen

Cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in alobutile chiuse saldamente con ghiere di alluminio e testine a stantuffo in bromoblutile. Può essere usato dimeticone o emulsione di silicone per trattare il pistoncino della cartuccia. Le cartucce da 3 ml sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione usa e getta, chiamato "Tempo Pen". La Tempo Pen contiene un magnete (vedere paragrafo 4.4). Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

Tempo Pen da 3 ml: confezioni da 5 penne preriempite o confezione multipla da 10 (2 confezioni da 5) penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Per prevenire la possibile trasmissione di patologie, ciascuna cartuccia o penna preriempita deve essere utilizzata da un solo paziente, anche se l'ago inserito nel dispositivo di somministrazione viene cambiato. I pazienti che usano i flaconcini non devono mai condividere aghi o siringhe. Il paziente deve buttare via l'ago dopo ogni iniezione.
La soluzione di Humalog deve essere limpida e incolore. Non usare Humalog se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

Non miscelare l'insulina in flaconcini con l'insulina in cartucce (vedere paragrafo 6.2)

Preparazione di una dose

Flaconcino
Il flaconcino deve essere utilizzato insieme ad una apposita siringa (graduazione 100 unità).

i) Humalog

1. Lavarsi le mani.

2. Se si usa un flaconcino nuovo, togliere la capsula di plastica di protezione, ma **non** togliere il tappo.

3. Se lo schema posologico richiede la somministrazione contemporanea di insulina basale ed Humalog, le due insuline possono essere miscelate nella siringa. Se si miscelano le insuline, attenersi alle istruzioni per la miscelazione riportate al punto (ii) e al paragrafo 6.2.

4. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente alla dose prescritta di Humalog. Passare un tampone imbevuto di disinfettante sulla parte superiore del flaconcino. Inserire l'ago attraverso la parte superiore di gomma del flaconcino di Humalog e iniettare l'aria nel flaconcino.

Agenzia Italiana del Farmaco

5. Capovolgere il flaconcino e la siringa. Tenere saldamente il flaconcino e la siringa con una mano.

6. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia immersa, aspirare la dose corretta di Humalog nella siringa.

7. Prima di togliere l'ago dal flaconcino, controllare se sono presenti nella siringa delle bolle d'aria che riducono il contenuto di Humalog nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finchè le bolle d'aria non saliranno in superficie. Spingerle fuori con lo stantuffo ed aspirare la dose corretta.

8. Togliere l'ago dal flaconcino e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

ii) Istruzioni per la miscelazione di Humalog con insuline umane ad azione prolungata (vedere paragrafo 6.2)

1. Humalog dovrà essere miscelato con insuline umane ad azione prolungata solo su consiglio del medico.

2. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente a quella dell'insulina ad azione prolungata da prelevare. Inserire l'ago nel flaconcino dell'insulina ad azione prolungata e iniettarvi l'aria. Togliere l'ago.

3. A questo punto, iniettare aria nel flaconcino di Humalog nello stesso modo, ma **non** togliere l'ago.

4. Capovolgere il flaconcino e la siringa.

5. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia immersa, aspirare la dose corretta di Humalog nella siringa.

6. Prima di togliere l'ago dal flaconcino, controllare se sono presenti nella siringa delle bolle d'aria che riducono il contenuto di Humalog nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finchè le bolle d'aria non saliranno in superficie. Spingerle fuori con lo stantuffo e aspirare la dose prevista.

7. Togliere l'ago dal flaconcino di Humalog e inserirlo nel flaconcino dell'insulina ad azione prolungata. Capovolgere il flaconcino e la siringa. Tenere il flaconcino e la siringa saldamente con una mano e agitare leggermente. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia nell'insulina, prelevare la dose di insulina ad azione prolungata.

8. Togliere l'ago e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

Cartuccia
Le cartucce di Humalog devono essere utilizzate con una penna per insulina riutilizzabile Lilly e non devono essere utilizzate con nessun’altra penna riutilizzabile poiché l’accuratezza del dosaggio non è stata stabilita con altre penne.

Per il caricamento della penna, l’inserimento dell’ago e la somministrazione dell’iniezione di insulina devono essere seguite le istruzioni contenute in ogni singola penna.

Agenzia Italiana del Farmaco

KwikPen, Junior KwikPen e Tempo Pen
Prima di usare la penna pre-riempita deve essere letto attentamente il manuale di istruzioni per l'uso accluso al foglio illustrativo. La penna pre-riempita deve essere usata come raccomandato nel manuale di istruzioni per l'uso.

Le penne non devono essere usate se una qualsiasi parte appare rotta o danneggiata.

Iniezione di una dose

Se si utilizza una penna pre-riempita o una penna riutilizzabile, fare riferimento alle istruzioni dettagliate per preparare la penna e per iniettare la dose, quella che segue è una descrizione generale.

1. Lavarsi le mani

2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.

4. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire l'ago ed iniettare seguendo le istruzioni ricevute.

5. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.

6. Gettare via la siringa e l'ago in modo sicuro. In caso di utilizzo di un dispositivo per iniezione usare il cappuccio esterno dell'ago, svitare l'ago e smaltirlo in modo sicuro.

7. La sede di iniezione deve essere ruotata in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

Humalog Tempo Pen

La Tempo Pen è progettata per funzionare con il Tempo Smart Button. Il Tempo Smart Button è un prodotto opzionale che può essere collegato al pulsante selettore della dose della Tempo Pen e aiuta a trasmettere informazioni sulla dose di Humalog dalla Tempo Pen a un'applicazione mobile compatibile. La Tempo Pen inietta insulina con o senza il Tempo Smart Button collegato. Per trasmettere dati all'applicazione mobile, seguire le istruzioni fornite con il Tempo Smart Button e le istruzioni fornite con l'applicazione mobile.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/002
EU/1/96/007/004
EU/1/96/007/020
EU/1/96/007/021
EU/1/96/007/023
EU/1/96/007/031
EU/1/96/007/032

Agenzia Italiana del Farmaco

EU/1/96/007/043
EU/1/96/007/044
EU/1/96/007/045
EU/1/96/007/046
EU/1/96/007/047

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix25 100 unità/ml sospensione iniettabile in flaconcino
Humalog Mix25 100 unità/ml sospensione iniettabile in cartuccia
Humalog Mix25 100 unità/ml KwikPen sospensione iniettabile in una penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 unità di insulina lispro* (equivalenti a 3,5 mg).

Humalog Mix25 è costituito dal 25% di soluzione di insulina lispro e dal 75% di sospensione di insulina lispro protamina.

Flaconcino

Ogni flaconcino contiene 1000 unità di insulina lispro in 10 ml di sospensione.

Cartuccia

Ogni cartuccia contiene 300 unità di insulina lispro in 3 ml di sospensione.

KwikPen

Ogni penna pre-riempita contiene 300 unità di insulina lispro in 3 ml di sospensione.
Ogni KwikPen eroga da 1 a 60 unità con incrementi di 1 unità alla volta.

*Prodotto in *E. coli* con tecnologia del DNA ricombinante

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Humalog Mix25 è indicato per il trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog Mix25 può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog Mix25 può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog Mix25 deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

Agenzia Italiana del Farmaco

Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix25 si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di Humalog. Questo fa sì che Humalog Mix25 possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione della sospensione insulina lispro protamina, componente di Humalog Mix25, è simile a quella di un'insulina basale (NPH).

La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog Mix25 dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

Popolazioni particolari

Compromissione renale
Il fabbisogno di insulina può essere ridotto in presenza di compromissione renale.

Compromissione epatica
Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con compromissione epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con compromissione epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Popolazione pediatrica
La somministrazione di Humalog Mix25 ai bambini di età inferiore ai 12 anni deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulina solubile.

Modo di somministrazione

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese, per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog Mix25 per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata. I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

KwikPen

La KwikPen eroga da 1 a 60 unità con incrementi di 1 unità alla volta in una singola iniezione. La dose necessaria è selezionata in unità. **Il numero di unità è mostrato nella finestrella di dosaggio della penna.**

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

Agenzia Italiana del Farmaco

Trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare/solubile, NPH/isofano, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

Ipoglicemia e iperglicemia

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell'ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l'intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l'uso di farmaci come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Tecnica di iniezione

Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio ematico dopo avere cambiato sito di iniezione; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Fabbisogno di insulina e aggiustamenti posologici

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

Uso di Humalog Mix25 in associazione a pioglitazone

Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog Mix25. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

Evitare errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare scambi accidentali tra le due differenti concentrazioni di Humalog KwikPen e con altri prodotti contenenti insulina.

Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti devono verificare visivamente le unità selezionate sul contatore della dose della penna. Pertanto, il requisito per i pazienti per poter effettuare l'autoiniezione è di essere in grado di leggere il contatore della dose sulla penna. I pazienti che sono non vedenti o che hanno scarsa acuità visiva devono essere istruiti a ricercare sempre aiuto/assistenza da un'altra persona che abbia una buona capacità visiva e sia addestrata all'uso della penna per l'insulina.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di sostanze con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i $beta_2$-agonisti (come ritodrina, salbutamolo, terbutalina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di sostanze con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

La miscelazione di Humalog Mix25 con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog Mix25 (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne in gravidanza che hanno il diabete.

Allattamento

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina, della dieta o di entrambi.

Fertilità

Negli studi condotti su animali, l'insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze deve essere valutata l'opportunità di porsi alla guida.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia è l'effetto indesiderato più frequente conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate provenienti dagli studi clinici sono riportate di seguito suddivise secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base all'incidenza decrescente (molto comune: ≥1/10; comune: da ≥1/100 a <1/10; non comune: da ≥1/1.000 a <1/100; raro: da ≥1/10.000 a <1/1.000; molto raro: <1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per Sistemi e Organi MedDRA	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Molto raro**	**Non nota**
Disturbi del sistema immunitario						
Reazioni allergiche locali		X				
Reazioni allergiche sistemiche				X		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Lipodistrofia			X			
Amiloidosi cutanea						X

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Allergia locale

L'allergia locale nei pazienti è comune. Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Allergia sistemica

L'allergia sistemica che è rara, ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Si possono verificare lipodistrofia e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallentano l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area di iniezione può contribuire a ridurre o prevenire l'insorgenza di queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Edema

Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi come risultato di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone dovranno ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione intemedia o lunga e ad azione rapida in associazione. Codice ATC: A10AD04.

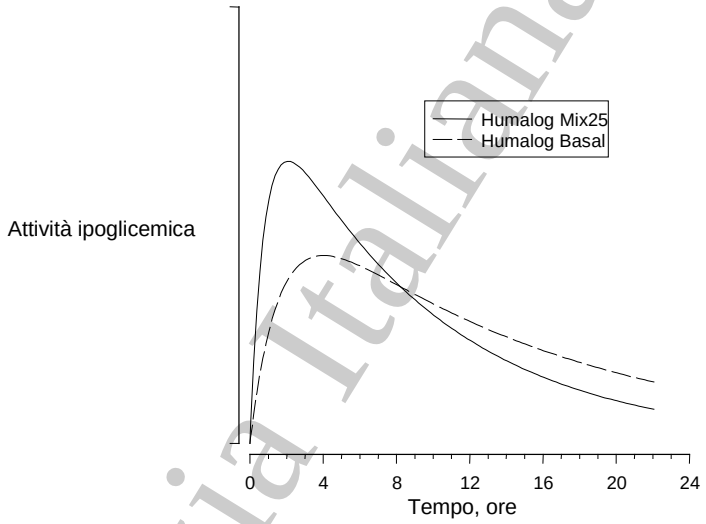
La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Inoltre, l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina solubile che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix25 si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di insulina lispro. Dopo un periodo di circa 15 ore, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello di un'insulina basale(NPH).

Studi clinici con Humalog Mix25 in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato una iperglicemia postprandiale ridotta rispetto all'uso della miscela di insulina umana 30/70. In un solo studio clinico ci fu un lieve aumento (0,38 mmol/l) dei livelli di glucosio nel sangue di notte (alle ore 3).

I profili farmacodinamici di Humalog Mix25 e BASAL sono illustrati nella figura qui sotto.



Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale od epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, risultarono mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

Agenzia Italiana del Farmaco

In due studi clinici crossover in aperto della durata di 8 mesi, pazienti affetti da diabete di tipo 2, mai trattati con insulina o già in trattamento giornalmente con una o due iniezioni di insulina, sono stati sottoposti per 4 mesi a trattamento con Humalog Mix25 (due volte al giorno associato a metformina) e insulina glargine (una volta al giorno associata a metformina) in una sequenza randomizzata. La tabella sottostante riporta le informazioni in dettaglio.

	Pazienti non pretrattati con insulina n = 78	**Pazienti pretrattati con insulina** n = 97
Dose totale media giornaliera di insulina all'endpoint	0,63 unità/kg	0, 42 unità/kg
Riduzione dell'emoglobina A1c[1]	1,30% (valore basale medio = 8,7%)	1,00% (valore basale medio = 8,5%)
Riduzione della media delle glicemie combinate a due ore dal pasto della mattina e della sera[1]	3,46 mM	2,48 mM
Riduzione della glicemia media a digiuno[1]	0,55 mM	0,65 mM
Incidenza dell'ipoglicemia all'endpoint	25%	25%
Incremento del peso corporeo[2]	2,33 kg	0,96 kg

[1] dall'inizio al termine del trattamento con Humalog Mix25
[2] in pazienti che sono stati randomizzati a ricevere Humalog Mix25 durante il primo periodo di crossover

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. I profili farmacocinetici della sospensione insulina lispro protamina sono consistenti con quelli di un'insulina ad azione intermedia come la NPH. I profili farmacocinetici di Humalog Mix25 sono rappresentativi delle singole proprietà farmacocinetiche dei due componenti. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti con compromissione renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile furono sostanzialmente mantenute e dimostrarono di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con compromissione epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta, a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

Agenzia Italiana del Farmaco

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato
m-Cresolo
Fenolo
Glicerolo
Sodio fosfato bibasico $7H_2O$
Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH.

6.2 Incompatibilità

La miscelazione di Humalog Mix25 con le altre insuline non è stata studiata. In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'uso

3 anni.

Dopo il primo utilizzo/dopo l'inserimento della cartuccia nella penna

28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Prima dell'uso

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Dopo il primo utilizzo/dopo l'inserimento della cartuccia nella penna

Flaconcino

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C) o a temperatura inferiore a 30°C.

Cartuccia

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna con la cartuccia inserita non deve essere conservata con l'ago inserito.

KwikPen

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna preriempita non deve essere conservata con l'ago inserito.

Agenzia Italiana del Farmaco

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino

La sospensione è contenuta in flaconcini di vetro flint tipo I, sigillati con tappi in alobutile e chiusi saldamente con ghiere di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il tappo del flaconcino.

Flaconcino da 10 ml: confezione da 1 flaconcino. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Cartuccia

La sospensione è contenuta in cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in butile o alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Può essere usato dimeticone o emulsione di silicone per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia.

Cartuccia da 3 ml: confezioni da 5 o 10 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

KwikPen

La sospensione è contenuta in cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Può essere usato dimeticone o emulsione di silicone per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia. Le cartucce da 3 ml sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione usa e getta, chiamato "KwikPen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

KwikPen da 3 ml: confezioni da 5 penne preriempite o confezione multipla da 10 (2 confezioni da 5) penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Per prevenire la possibile trasmissione di patologie, ciascuna cartuccia o penna deve essere utilizzata da un solo paziente, anche se l'ago inserito nel dispositivo di somministrazione viene cambiato. I pazienti che usano i flaconcini non devono mai condividere con altri aghi o siringhe. Il paziente deve buttare via l'ago dopo ogni iniezione.

Humalog Mix25 deve essere esaminata frequentemente e non deve essere utilizzata se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti del contenitore, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

Preparazione di una dose

Prima dell'uso, i flaconcini contenenti Humalog Mix25 devono essere ruotati tra i palmi delle mani per riportare l'insulina in sospensione fino a che essa appare uniformemente torbida o lattescente. Immediatamente prima dell'uso, le cartucce e le KwikPen contenenti Humalog Mix25 devono essere ruotate dieci volte tra i palmi delle mani e capovolte di 180° per dieci volte per riportare l'insulina in sospensione fino a che essa appare uniformemente torbida o lattescente.

Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento.

Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose.

Agenzia Italiana del Farmaco

Flaconcino
Il flaconcino deve essere utilizzato insieme ad una apposita siringa (graduazione 100 unità).

1. Lavarsi le mani.

2. Se si usa un flaconcino nuovo, togliere la capsula di plastica di protezione, ma **non** togliere il tappo.

3. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente alla dose prescritta di Humalog Mix25. Passare un tampone imbevuto di disinfettante sulla parte superiore del flaconcino. Inserire l'ago attraverso la parte superiore di gomma del flaconcino di Humalog Mix25 e iniettare l'aria nel flaconcino.

4. Capovolgere il flaconcino e la siringa. Tenere saldamente il flaconcino e la siringa con una mano.

5. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia immersa, aspirare la dose corretta di Humalog Mix25 nella siringa.

6. Prima di togliere l'ago dal flaconcino, controllare se sono presenti nella siringa delle bolle d'aria che riducono il contenuto di Humalog Mix25 nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finchè le bolle d'aria non saliranno in superficie. Spingerle fuori con lo stantuffo ed aspirare la dose corretta.

7. Togliere l'ago dal flaconcino e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

Cartuccia
Le cartucce di Humalog Mix25 devono essere utilizzate con una penna per insulina riutilizzabile Lilly e non devono essere utilizzate con nessun’altra penna riutilizzabile poiché l’accuratezza del dosaggio non è stata stabilita con altre penne.

Per il caricamento della penna, l’inserimento dell’ago e la somministrazione dell’iniezione di insulina devono essere seguite le istruzioni contenute in ogni singola penna.

KwikPen
Prima di usare la KwikPen deve essere letto attentamente il manuale di istruzioni per l’uso accluso al foglio illustrativo. La KwikPen deve essere usata come raccomandato nel manuale di istruzioni per l’uso.

Le penne non devono usate se una qualsiasi parte appare rotta o danneggiata.

Iniezione di una dose

Se si utilizza una penna pre-riempita o una penna riutilizzabile, fare riferimento alle istruzioni dettagliate per preparare la penna e per iniettare la dose, quella che segue è una descrizione generale.

1. Lavarsi le mani

2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.

4. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire l'ago ed iniettare seguendo le istruzioni ricevute.

Agenzia Italiana del Farmaco

5. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.

6. Gettare via la siringa e l'ago in modo sicuro. In caso di utilizzo di un dispositivo per iniezione usare il cappuccio esterno dell'ago, svitare l'ago e smaltirlo in modo sicuro.

7. La sede di iniezione deve essere ruotata in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Paesi Bassi

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/005
EU/1/96/007/008
EU/1/96/007/024
EU/1/96/007/033
EU/1/96/007/034

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog Mix50 100 unità/ml sospensione iniettabile in cartuccia
Humalog Mix50 100 unità/ml KwikPen sospensione iniettabile in una penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 100 unità di insulina lispro* (equivalenti a 3,5 mg).

Humalog Mix50 è costituito dal 50% di soluzione di insulina lispro e dal 50% di sospensione di insulina lispro protamina.

Cartuccia

Ogni cartuccia contiene 300 unità di insulina lispro in 3 ml di sospensione.

KwikPen

Ogni penna pre-riempita contiene 300 unità di insulina lispro in 3 ml di sospensione.
Ogni KwikPen eroga da 1 a 60 unità con incrementi di 1 unità alla volta.

*Prodotto in *E. coli* con tecnologia del DNA ricombinante

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

Sospensione bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Humalog Mix50 è indicato per il trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog Mix50 può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario, Humalog Mix50 può essere somministrato anche subito dopo i pasti. Humalog Mix50 deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix50, si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di Humalog. Questo fa si che Humalog Mix50 possa essere somministrato molto

Agenzia Italiana del Farmaco

vicino ai pasti. La durata di azione della sospensione insulina lispro protamina, componenete di Humalog Mix50, è simile a quella di un'insulina basale (NPH).

La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog Mix50 dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

Popolazioni particolari

Compromissione renale
Il fabbisogno di insulina può essere ridotto in presenza di compromissione renale.

Compromissione epatica
Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con compromissione epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con compromissione epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Popolazione pediatrica
La somministrazione di Humalog Mix50 ai bambini di età inferiore ai 12 anni deve essere presa in considerazione solo in caso sia atteso un beneficio superiore a quello derivante dall'impiego di insulinasolubile.

Modo di somministrazione

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese, per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog Mix50 per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata. I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

KwikPen

La KwikPen eroga da 1 a 60 unità con incrementi di 1 unità alla volta in una singola iniezione. La dose necessaria è selezionata in unità. **Il numero di unità è mostrato nella finestrella di dosaggio della penna.**

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrago 6.1.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

Trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina

Agenzia Italiana del Farmaco

Il trasferimento di un paziente in terapia insulinica ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare/solubile, NPH/isofano, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio.

Ipoglicemia e iperglicemia

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell'ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l'intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l'uso di farmaci come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'evento erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Tecnica di iniezione

Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio ematico dopo avere cambiato sito di iniezione; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Fabbisogno di insulina e aggiustamenti posologici

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia.

Uso di Humalog Mix50 in associazione a pioglitazone

Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog Mix50. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

Evitare errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare scambi accidentali tra le due differenti concentrazioni di Humalog KwikPen e con altri prodotti contenenti insulina.
I pazienti devono verificare visivamente le unità selezionate sul contatore della dose della penna. Pertanto, il requisito per i pazienti per poter effettuare l'autoiniezione è di essere in grado di leggere il

Agenzia Italiana del Farmaco

contatore della dose sulla penna. I pazienti che sono non vedenti o che hanno scarsa acuità visiva devono essere istruiti a ricercare sempre aiuto/assistenza da un'altra persona che abbia una buona capacità visiva e sia addestrata all'uso della penna per l'insulina.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per effetto della contemporanea somministrazione di sostanze con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta$_2$-agonisti (come ritodrina, salbutamolo, terbutalina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di sostanze con attività ipoglicemizzante come, ad esempio, gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

La miscelazione di Humalog Mix50 con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog Mix50 (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne in gravidanza che hanno il diabete.

Allattamento

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina, della dieta o di entrambi.

Fertilità

Negli studi condotti su animali, l'insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando, e ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze deve essere valutata l'opportunità di porsi alla guida.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia è l'effetto indesiderato più frequente conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate provenienti dagli studi clinici sono riportate di seguito suddivise secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base all'incidenza decrescente (molto comune: ≥1/10; comune: da ≥1/100 a <1/10; non comune: da ≥1/1.000 a <1/100; raro: da ≥1/10.000 a <1/1.000; molto raro: <1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per Sistemi e Organi MedDRA	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Molto raro**	**Non nota**
Disturbi del sistema immunitario						
Reazioni allergiche locali		X				
Reazioni allergiche sistemiche				X		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Lipodistrofia			X			
Amiloidosi cutanea						X

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Allergia locale

L'allergia locale nei pazienti è comune. Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione.

Allergia sistemica

L'allergia sistemica che è rara, ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Agenzia Italiana del Farmaco

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Si possono verificare lipodistrofia e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallentano l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area di iniezione può contribuire a ridurre o prevenire l'insorgenza di queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Edema

Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi come risultato di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

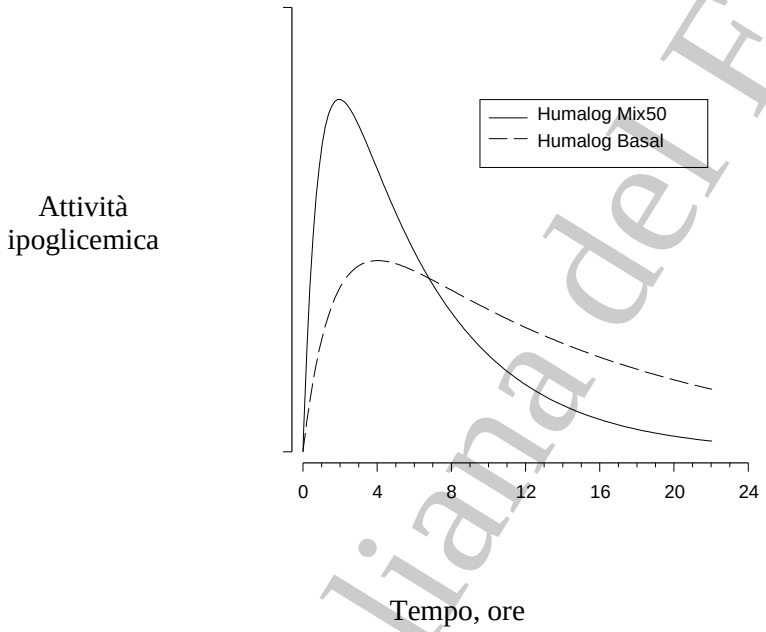
Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione intemedia o lunga e ad azione rapida in associazione. Codice ATC: A10AD04.

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

Agenzia Italiana del Farmaco

Inoltre, l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina solubile che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix50 si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di insulina lispro. Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello di un'insulina basale (NPH). I profili farmacodinamici di Humalog Mix50 e BASAL sono illustrati nella figura qui sotto.



Il grafico sopra riportato raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline sul metabolismo del glucosio.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente funzionalità renale od epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, risultarono mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. I profili farmacocinetici della sospensione insulina lispro protamina sono consistenti con quelli di un'insulina ad azione intermedia come la NPH. I profili farmacocinetici di Humalog Mix50 sono rappresentativi delle singole proprietà farmacocinetiche dei due componenti. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

Agenzia Italiana del Farmaco

Nei pazienti con insufficienza renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile furono sostanzialmente mantenute e dimostrarono di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con insufficienza epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acuta, a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Protamina solfato
m-Cresolo
Fenolo
Glicerolo
Sodio fosfato bibasico $7H_2O$
Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH.

6.2 Incompatibilità

La miscelazione di Humalog Mix50 con le altre insuline non è stata studiata. In assenza di studi di incompatibilità, il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'uso

3 anni.

Dopo il primo utilizzo/dopo l'inserimento della cartuccia nella penna

28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Prima dell'uso

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Agenzia Italiana del Farmaco

Dopo il primo utilizzo/dopo l'inserimento della cartuccia nella penna

Cartuccia

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna con la cartuccia inserita non deve essere conservata con l'ago inserito.

KwikPen

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna pre-riempita non deve essere conservata con l'ago inserito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia

La sospensione è contenuta in cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in butile o alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia.

Cartuccia da 3 ml: confezioni da 5 o 10. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

KwikPen

La sospensione è contenuta in cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Può essere usato dimeticone o emulsione di silicone per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia. Le cartucce da 3 ml sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione usa e getta, chiamato "KwikPen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

KwikPen da 3 ml: confezioni da 5 o confezione multipla da 10 (2 confezioni da 5). E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Per prevenire la possibile trasmissione di patologie, ciascuna cartuccia o penna deve essere utilizzata da un solo paziente, anche se l'ago inserito nel dispositivo di somministrazione viene cambiato. Il paziente deve buttare via l'ago dopo ogni iniezione.

Humalog Mix50 deve essere esaminata frequentemente e non deve essere utilizzata se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti del contenitore, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

Preparazione di una dose

Immediatamente prima dell'uso, le cartucce o le KwiKpen contenenti Humalog Mix50 devono essere ruotate dieci volte tra i palmi delle mani e capovolte di 180° per dieci volte per riportare l'insulina in sospensione fino a che essa appare uniformemente torbida o lattescente.
Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati.
Le cartucce sono provviste di una piccola biglia di vetro che agevola il mescolamento.

Agenzia Italiana del Farmaco

Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose.

Cartuccia
Le cartucce di Humalog Mix50 devono essere utilizzate con una penna per insulina riutilizzabile Lilly e non devono essere utilizzate con nessun'altra penna riutilizzabile poiché l'accuratezza del dosaggio non è stata stabilita con altre penne.

Per il caricamento della penna, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'iniezione di insulina devono essere seguite le istruzioni contenute in ogni singola penna.

KwikPen
Prima di usare la KwikPen deve essere letto attentamente il manuale di istruzioni per l'uso accluso al foglio illustrativo. La KwikPen deve essere usata come raccomandato nel manuale di istruzioni per l'uso.

Le penne non devono essere usate se una qualsiasi parte appare rotta o danneggiata.

Iniezione di una dose

Se si utilizza una penna pre-riempita o una penna riutilizzabile, fare riferimento alle istruzioni dettagliate per preparare la penna e per iniettare la dose, quella che segue è una descrizione generale.

1. Lavarsi le mani.

2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.

4. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire l'ago e iniettare seguendo le istruzioni ricevute.

5. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.

6. Rimuovere l'ago utilizzando il relativo cappuccio di protezione e gettarlo via in modo sicuro.

7. La sede di iniezione deve essere ruotata in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/006
EU/1/96/007/025
EU/1/96/007/035
EU/1/96/007/036

Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humalog 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile in una penna preriempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 200 unità di insulina lispro*(equivalenti a 6,9 mg).

Ogni penna pre-riempita contiene 600 unità di insulina lispro in 3 ml di soluzione.

Ogni KwikPen eroga da 1 a 60 unità con incrementi di 1 unità alla volta.

* Prodotto in *E. coli* con tecnologia del DNA ricombinante

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione acquosa, limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento di adulti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi normale del glucosio. Humalog 200 unità/ml KwikPen è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il dosaggio deve essere determinato dal medico secondo le necessità del paziente.

Humalog può essere somministrato subito prima dei pasti. Se necessario Humalog può essere somministrato anche subito dopo i pasti.

Humalog somministrato per via sottocutanea agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulinasolubile. Questa rapida comparsa dell'attività fa sì che l'iniezione di Humalog possa essere somministrata molto vicino ai pasti. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente da un individuo ad un altro o, nello stesso individuo, in tempi diversi. Indipendentemente dalla sede d'iniezione permane una comparsa di attività più veloce rispetto all'insulina umana solubile. La durata d'azione di Humalog dipende dalla dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

Humalog può essere usato in associazione ad un'insulina ad azione prolungata o a sulfoniluree orali, secondo il parere del medico.

Humalog KwikPen

Humalog KwikPen è disponibile in 2 concentrazioni. Humalog 200 unità/ml KwikPen (e Humalog 100 unità/ml KwikPen, *vedere RCP separata*) eroga da 1 a 60 unità con incrementi di 1 unità alla

Agenzia Italiana del Farmaco

volta in una singola iniezione. **Il numero di unità di insulina è mostrato nella finestrella di dosaggio della penna indipendentemente dalla concentrazione** e **nessuna** conversione del dosaggio deve essere fatta quando si trasferisce un paziente ad una nuova concentrazione o ad una penna con incrementi di dose diversi.
Humalog 200 unità/ml KwikPen deve essere riservata al trattamento di pazienti con diabete che richiedono dosi giornaliere superiori alle 20 unità di insulina ad azione rapida. La soluzione di insulina lispro contenente 200 unità/ml non deve essere prelevata dalla penna preriempita (la KwikPen) o mescolata con ogni altro tipo di insulina (vedere il paragrafo 4.4 ed il paragrafo 6.2).

Popolazioni particolari

Compromissione renale
Il fabbisogno di insulina può diminuire in presenza di compromissione renale.

Compromissione epatica
Il fabbisogno di insulina può diminuire nei pazienti con compromissione epatica a causa della ridotta gluconeogenesi e del diminuito catabolismo dell'insulina; comunque, nei pazienti con compromissione epatica cronica, un aumento nella resistenza all'insulina può portare ad un incremento del fabbisogno insulinico.

Metodo di somministrazione

Humalog soluzione iniettabile deve essere somministrato per via sottocutanea.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome.Si deve alternare a rotazione la sede di iniezione, in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa, per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog per via sottocutanea è necessario assicurarsi che l'ago non penetri in un vaso sanguigno. Dopo l'iniezione, la sede cutanea non deve essere massaggiata. I pazienti devono essere istruiti ad usare le tecniche d'iniezione appropriate.

Non usare Humalog 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile in un microinfusore d'insulina.

Non usare Humalog 200 unità/ml KwikPen soluzione iniettabile per via endovenosa.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Ipoglicemia.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (regolare/solubile, NPH/isofano, ecc.), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana) e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto all'insulina di origine animale) possono dare esito alla necessità di cambiare il dosaggio. Per le insuline ad azione rapida, qualsiasi paziente in trattamento

Agenzia Italiana del Farmaco

anche con insulina basale deve ottimizzare il dosaggio di entrambe le insuline per ottenere un controllo del glucosio durante l'intera giornata, in particolare di notte e a digiuno.

Ipoglicemia e iperglicemia

Condizioni che possono determinare i sintomi premonitori dell'ipoglicemia differenti o meno evidenti comprendono la lunga durata del diabete, l'intensificazione della terapia insulinica, la neuropatia diabetica o l'uso di medicinali come i beta-bloccanti.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento da insulina di origine animale ad insulina umana, hanno riferito che i sintomi premonitori dell'ipoglicemia erano meno evidenti o differenti da quelli riscontrati durante il trattamento con l'insulina precedentemente utilizzata. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di conoscenza, coma o morte.

L'impiego di dosaggi inadeguati o la sospensione del trattamento, specie nei pazienti con diabete mellito insulino-dipendente, può portare ad iperglicemia o a chetoacidosi diabetica, due condizioni potenzialmente letali.

Tecnica di iniezione

Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea. Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste condizioni. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare il glucosio ematico dopo avere cambiato sito di iniezione; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Fabbisogno d'insulina e aggiustamento del dosaggio

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o disturbi emotivi.
Un aggiustamento del dosaggio dell'insulina può anche essere necessario se il paziente incrementa la sua attività fisica o cambia la sua dieta abituale. L'esercizio fisico effettuato immediatamente dopo l'assunzione di un pasto può aumentare il rischio di ipoglicemia. Una conseguenza della farmacodinamica degli analoghi dell'insulina ad azione rapida è che, se si verifica ipoglicemia, questa può avvenire più precocemente dopo l'iniezione rispetto all'insulina umana solubile.

Uso di Humalog in associazione a pioglitazone

Quando il pioglitazone è stato usato in associazione ad insulina, sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca, in particolare nei pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Ciò deve essere tenuto presente nel caso in cui venga preso in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Humalog. Se viene usata questa associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento del peso corporeo ed edema. Se si verifica un qualsiasi peggioramento dei sintomi cardiaci, il pioglitazone deve essere interrotto.

Evitare errori terapeutici quando si usa insulina lispro (200 unità/ml) in penna preriempita:

La soluzione iniettabile di insulina lispro contenente 200 unità/ml non deve essere trasferita dalla penna preriempita KwikPen ad una siringa. La scala graduata sulla siringa per insulina non indicherà la dose corretta. Il risultante sovradosaggio può causare grave ipoglicemia. La soluzione iniettabile di insulina lispro che contiene 200 unità/ml non deve essere trasferita dalla KwikPen a un qualsiasi altro dispositivo di somministrazione di insulina, inclusi i microinfusori di insulina.

Agenzia Italiana del Farmaco

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare scambi accidentali tra le due differenti concentrazioni di Humalog come di altri prodotti contenenti insulina.

I pazienti devono verificare visivamente le unità selezionate sul contatore della dose della penna. Pertanto, il requisito per i pazienti per poter effettuare l'autoiniezione è di essere in grado di leggere il contatore della dose sulla penna. I pazienti che sono non vedenti o che hanno scarsa acuità visiva devono essere istruiti a ricercare sempre aiuto/assistenza da un'altra persona che abbia una buona capacità visiva e sia addestrata all'uso della penna per l'insulina.

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per la contemporanea somministrazione di medicinali con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo, i beta$_2$-agonisti (come ritodrina, salbutamolo, terbutalina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di medicinali con attività ipoglicemizzante come gli ipoglicemizzanti orali, i salicilati (come ad esempio l'acido acetilsalicilico), gli antibiotici sulfamidici, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti, l'octreotide o l'alcool.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri medicinali in aggiunta ad Humalog 200 unità/ml KwikPen (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati su un numero ampio di donne in gravidanza esposte al farmaco non mostrano alcun effetto avverso dell'insulina lispro sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato.

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle con diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno di insulina generalmente diminuisce nel corso del primo trimestre ed aumenta nel secondo e terzo trimestre. Le pazienti diabetiche devono informare il loro medico nel caso in cui si trovino in stato di gravidanza o la stiano pianificando. Una attenta verifica del controllo del glucosio, così come dello stato di salute generale, è un requisito essenziale nelle donne in gravidanza che hanno il diabete.

Allattamento

Le pazienti diabetiche che stanno allattando possono richiedere un aggiustamento della dose di insulina, della dieta o di entrambi.

Fertilità

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato alterazione della fertilità (vedere paragrafo 5.3).

Agenzia Italiana del Farmaco

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Le capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni dove tali capacità sono di particolare importanza (per esempio guidare un autoveicolo od utilizzare macchinari).

I pazienti devono essere informati di prendere le necessarie precauzioni per evitare la comparsa di una reazione ipoglicemica mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante in coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In tali circostanze l'opportunità di porsi alla guida deve essere valutata.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia è la reazione avversa più frequente conseguente alla terapia con insulina lispro cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse correlate provenienti dagli studi clinici sono riportate di seguito suddivise secondo la classificazione MedDRA per sistemi e organi e in base all'incidenza decrescente (molto comune: ≥1/10; comune: da ≥1/100 a <1/10; non comune: da ≥1/1.000 a <1/100; raro: da ≥1/10.000 a <1/1.000; molto raro: <1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportati in ordine decrescente di gravità.

Classificazione per Sistemi e Organi MedDRA	**Molto comune**	**Comune**	**Non comune**	**Raro**	**Molto raro**	**Non nota**
Disturbi del sistema immunitario						
Reazioni allergiche locali		X				
Reazioni allergiche sistemiche				X		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo						
Lipodistrofia			X			
Amiloidosi cutanea						X

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Allergia locale

L'allergia locale nei pazienti è comune. Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Queste manifestazioni scompaiono generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In certi casi, tali manifestazioni possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina, come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o ad una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione.

Agenzia Italiana del Farmaco

Allergia sistemica

L'allergia sistemica che è rara, ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea in tutto il corpo, dispnea, respiro superficiale, diminuzione della pressione sanguigna, tachicardia, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Si possono verificare lipodistrofia e amiloidosi cutanea nel sito di iniezione che rallentano l'assorbimento locale di insulina. La rotazione continua del sito di iniezione all'interno di una determinata area di iniezione può contribuire a ridurre o prevenire l'insorgenza di queste condizioni (vedere paragrafo 4.4).

Edema

Con la terapia insulinica sono stati riportati casi di edema, in particolare quando un precedente scarso controllo metabolico è stato migliorato da una intensificata terapia insulinica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poichè le concentrazioni sieriche del glucosio sono il risultato di interazioni complesse tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi come conseguenza di un eccesso dell'attività insulinica in relazione all'apporto alimentare e al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può associarsi a stanchezza, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione fredda e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio, zucchero o prodotti zuccherati.

La correzione dell'ipoglicemia di grado moderato può essere ottenuta con la somministrazione intramuscolare o sottocutanea di glucagone, seguita dall'assunzione di carboidrati per via orale non appena le condizioni del paziente lo consentano. I soggetti che non rispondono al glucagone devono ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

Se il paziente è in coma ipoglicemico, il glucagone deve essere somministrato per via intramuscolare o sottocutanea. Comunque, se il glucagone non è disponibile o se il paziente non risponde alla somministrazione di glucagone, devono essere somministrate soluzioni di glucosio per via endovenosa. Il paziente dovrà consumare un pasto non appena avrà ripreso conoscenza.

Poiché l'ipoglicemia può ripresentarsi dopo un'apparente guarigione clinica, può essere necessario mantenere sotto osservazione il paziente e fare assumere molti carboidrati.

Agenzia Italiana del Farmaco

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci usati nel diabete, insuline ed analoghi per iniezione, ad azione rapida. Codice ATC: A10AB04

La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

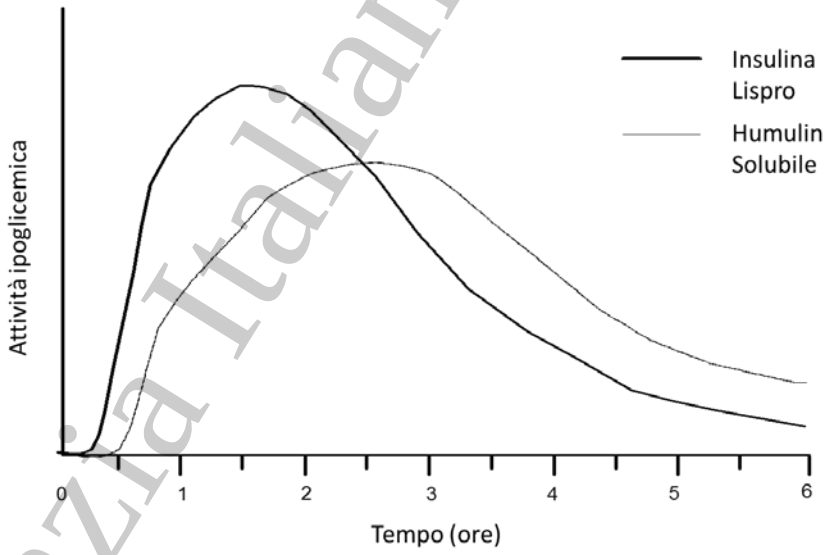
Inoltre l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

Insulina lispro ha un'azione rapida (inizio entro 15 minuti circa), e ciò permette la somministrazione più vicino ai pasti (entro 0-15 minuti) rispetto all'insulina solubile che deve essere somministrata 30-45 minuti prima del pasto. Insulina lispro agisce più rapidamente ed ha una durata d'azione più breve (2-5 ore) rispetto all'insulina solubile.

Studi clinici con l'insulina lispro in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato una iperglicemia postprandiale ridotta rispetto all'uso di insulina umana solubile.

L'andamento temporale dell'azione di insulina lispro può variare da un individuo all'altro o, in tempi diversi, nello stesso individuo e dipende dalla dose, dalla sede di iniezione, dal flusso ematico, dalla temperatura corporea e dall'attività fisica. Il profilo tipico di attività successivo alla iniezione sottocutanea viene illustrato qui sotto.

Figura 1:



Il grafico sopra riportato (figura 1) raffigura la quantità di glucosio, in relazione al tempo, necessaria perché in un soggetto la concentrazione del glucosio nel sangue intero sia mantenuta intorno ai valori della glicemia a digiuno, ed è inoltre una rappresentazione dell'effetto, nel tempo, di queste insuline (100 unità/ml) sul metabolismo del glucosio.

Gli effetti farmacodinamici dell'insulina lispro 200 unità/ml soluzione iniettabile sono stati simili a quelli di insulina lispro 100 unità/ml soluzione iniettabile dopo somministrazione per via sottocutanea di una singola dose di 20 unità in soggetti sani come mostrato nel grafico sotto (figura 2).

Agenzia Italiana del Farmaco

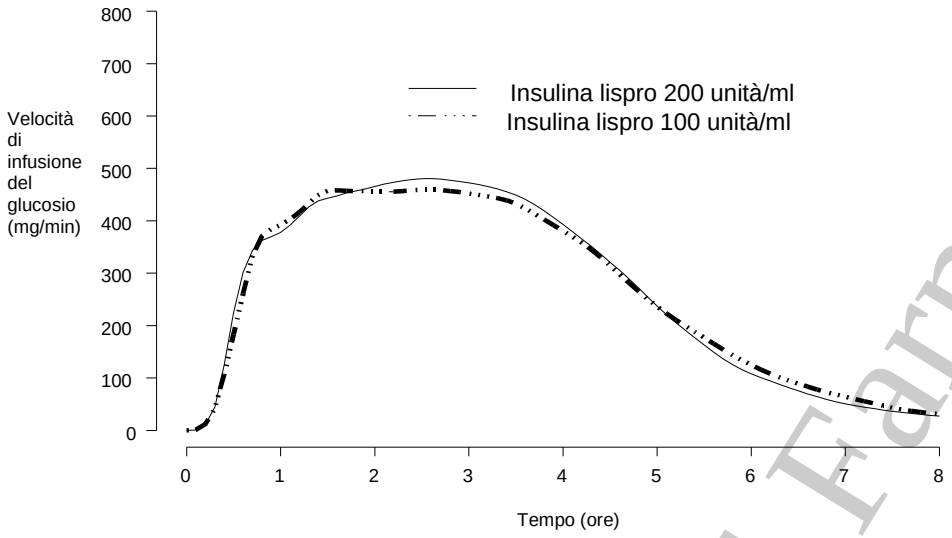


Figura 2: Media aritmetica della velocità d'infusione del glucosio rispetto al tempo dopo somministrazione sottocutanea di 20 unità di insulina lispro 200 unità/ml o insulina lispro 100 unità/ml

Studi clinici in pazienti con diabete di tipo 2, trattati con sulfoniluree alle massime dosi, hanno mostrato che l'aggiunta di insulina lispro riduce in modo significativo la $HbA1_c$ rispetto all'uso di sulfonilurea da sola. La riduzione dell'$HbA1_c$ dovrebbe essere attesa anche con altri prodotti insulinici, come l'insulina solubile o isofano.

Studi clinici con insulina lispro in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato un numero ridotto di episodi di ipoglicemia notturna rispetto all'uso di insulina umana solubile. In alcuni studi, la riduzione dell'ipoglicemia notturna è stata associata ad un aumento degli episodi di ipoglicemia durante il giorno.

La risposta glucodinamica all'insulina lispro non è influenzata da un'insufficiente compromissione renale od epatica. Le differenze glucodinamiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile, valutate durante una procedura di clamp glicemico, sono state mantenute entro un'ampia variazione della funzionalità renale.

E' stato dimostrato che in base alla molarità l'insulina lispro è equipotente all'insulina umana, ma il suo effetto è più rapido e di durata più breve.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di insulina lispro indica che il composto viene rapidamente assorbito e raggiunge i livelli massimi nel sangue da 30 a 70 minuti dopo l'iniezione sottocutanea. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

Agenzia Italiana del Farmaco

Nei pazienti con compromissione renale, l'insulina lispro mantiene un assorbimento più rapido rispetto all'insulina umana solubile. Nei pazienti con diabete di tipo 2, entro un'ampia variazione della funzionalità renale, le differenze cinetiche tra l'insulina lispro e l'insulina umana solubile sono state sostanzialmente mantenute e hanno dimostrato di essere indipendenti dalla funzionalità renale. Nei pazienti con compromissione epatica l'insulina lispro conserva un assorbimento ed una eliminazione più rapidi rispetto all'insulina umana solubile.

L'insulina lispro 200 unità/ml soluzione iniettabile è risultata bioequivalente all'insulina lispro 100 unità/ml soluzione iniettabile dopo somministrazione per via sottocutanea in soggetti sani di una singola dose di 20 unità. Anche il tempo per il raggiungimento della massima concentrazione è risultato simile tra le due formulazioni.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nei test *in vitro*, comprendenti il legame alle sedi dei recettori dell'insulina e gli effetti sulle cellule in sviluppo, insulina lispro ha avuto un comportamento molto vicino a quello dell'insulina umana. Gli studi dimostrano inoltre che la dissociazione di insulina lispro dai recettori insulinici è equivalente a quella dell'insulina umana. Studi sulla tossicologia acutaeffettuati a un mese e a dodici mesi non hanno dato risultati significativi in merito alla tossicità.

Negli studi condotti su animali, insulina lispro non ha causato compromissione della fertilità, embriotossicità o teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

m-Cresolo
Glicerolo
Trometamolo
Zinco ossido
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con nessun'altra insulina o qualsiasi altro medicinale. La soluzione iniettabile non deve essere diluita.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'uso

3 anni.

Dopo il primo utilizzo

28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

Agenzia Italiana del Farmaco

Prima dell'uso

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Dopo il primo utilizzo

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non conservare in frigorifero. La penna preriempita non deve essere conservata con l'ago inserito.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartucce di vetro tipo I, sigillate con chiusure a disco in alobutile e testine a stantuffo e chiuse saldamente con ghiere di alluminio. Può essere usato dimeticone od emulsione di silicone per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia. Le cartucce da 3 ml, che contengono 600 unità di insulina lispro (200 unità/ml), sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione usa e getta, chiamato "KwikPen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

1 penna pre-riempita da 3 ml
2 penne pre-riempite da 3 ml
5 penne pre-riempite da 3 ml
Confezioni multiple contenenti 10 (2 confezioni da 5) penne preriempite da 3 ml

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Per prevenire la possibile trasmissione di patologie, ciascuna penna deve essere utilizzata da un solo paziente, anche se l'ago viene cambiato. Il paziente deve buttare via l'ago dopo ogni iniezione.

La soluzione di Humalog deve essere limpida e incolore. Non usare Humalog se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

Manipolazione della penna preriempita

Prima di usare la KwikPen deve essere letto attentamente il manuale di istruzioni per l'uso accluso al foglio illustrativo. La KwikPen deve essere usata come raccomandato nel manuale di istruzioni per l'uso.

Le penne non devono essere utilizzate se una qualsiasi parte appare rotta o danneggiata.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Paesi Bassi

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/96/007/039
EU/1/96/007/040
EU/1/96/007/041
EU/1/96/007/042

Agenzia Italiana del Farmaco

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996
Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali: http://www.ema.europa.eu/

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Agenzia Italiana del Farmaco

A. PRODUTTORE(I) DEL(DEI) PRINCIPIO(I) ATTIVO(I) BIOLOGICO(I) E PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nomi e indirizzi dei produttori del principio attivo biologico

Fermentazione
Eli Lilly and Company, Lilly Technology Center Building 333 e 324, Indianapolis, Indiana, Stati Uniti
Lilly del Caribe, Inc., Puerto Rico Industrial Park, 12.3 KM (PR05), 65th Infantry Road, Carolina, Portorico 00985

Raccolta dei granuli
Eli Lilly and Company, Lilly Technology Center Building 130, Indianapolis, Indiana, Stati Uniti
Lilly del Caribe, Inc., Puerto Rico Industrial Park, 12.3 KM (PR05), 65th Infantry Road, Carolina, Portorico 00985

Nomi e indirizzi dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Flaconcini
Lilly S.A., Avda. de la Industria 30, 28108 Alcobendas, Madrid, Spagna.

Cartucce
Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, (FI), Italia.

Humalog 100 unità/ml KwikPen, Humalog Mix25 100 unità/ml KwikPen, Humalog Mix50 100 unità/ml KwikPen e Humalog 200 unità/ml KwikPen
Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, (FI) Italia.

Humalog 100 unità/ml Junior KwikPen e Humalog 100 unità/ml Tempo Pen
Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Agenzia Italiana del Farmaco

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Agenzia Italiana del Farmaco