

**ALLEGATO I**  
**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog 100 U/ml, soluzione iniettabile in flaconcino

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 10 ml equivalenti a 1000 U di insulina lispro.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Humalog è una soluzione acquosa sterile, limpida ed 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**

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 deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea o mediante infusione sottocutanea continua tramite pompa (vedere paragrafo 4.2) e, sebbene non sia raccomandato, può essere somministrato anche per iniezione intramuscolare. Se necessario Humalog può essere somministrato anche per via endovenosa, ad esempio per il controllo dei livelli di glicemia in corso di chetoacidosi, malattie acute, durante periodi intra o postoperatori.

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.

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.

Humalog somministrato per via sottocutanea agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. 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 umana ad azione prolungata o a sulfoniluree orali, secondo il parere del medico.

#### Impiego di Humalog in pompe di infusione per insulina

Solo alcune pompe per l'infusione di insulina con marchio CE possono essere usate per somministrare insulina lispro. Prima di somministrare l'insulina lispro devono essere lette attentamente le istruzioni fornite dal produttore per stabilire l'adeguatezza o meno per quella particolare pompa. Leggere e seguire le istruzioni che accompagnano la pompa per infusione. Usare il serbatoio e il catetere appropriati per la pompa. Cambiare il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento. Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informarne il medico e considerare la necessità di ridurre o interrompere l'infusione di insulina. Un malfunzionamento della pompa od 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 prodotto e, se si ritiene opportuno, riferirlo al medico. Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

#### Somministrazione endovenosa di insulina

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

I dispositivi per infusione con concentrazioni di insulina lispro da 0,1 U/ml a 1,0 U/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 all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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, isofano, lenta, 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.

La preparazione di Humalog ad attività più breve deve essere aspirata nella siringa per prima, per prevenire la contaminazione del flaconcino contenente la preparazione insulinica a più lunga attività. 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.

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.

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

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.

Humalog deve essere usato nei bambini preferibilmente all'insulina solubile solo quando una rapida azione dell'insulina potrebbe essere di beneficio. Ad esempio, per quanto concerne i tempi di somministrazione rispetto ai pasti.

#### 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.

#### **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<sub>2</sub>-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 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.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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 incinta che hanno il diabete.

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

#### **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**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di coscienza 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.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). 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. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), 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.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poiché 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: analogo dell'insulina umana ad azione rapida. Codice ATC: A10AB04

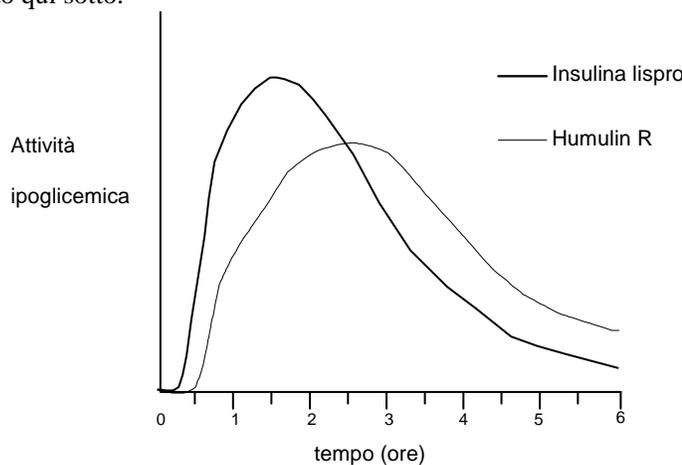
La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

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 regolare 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 regolare.

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.



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 pompe 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<sub>1c</sub> rispetto all'uso di sulfonilurea da sola. La riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> 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 si è 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 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. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

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**

*m*-cresolo (3,15 mg/ml)

Glicerolo

Sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O  
Zinco ossido  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

## **6.2 Incompatibilità**

I preparati di Humalog non devono essere miscelati con insuline di altri produttori o con preparati di insulina animale. Il medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

## **6.3 Periodo di validità**

*Flaconcini integri*  
2 anni.

*Dopo il primo uso*  
28 giorni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

*Flaconcini integri*  
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

*Dopo il primo uso*  
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C) o a temperatura inferiore a 30°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

1 flaconcino di Humalog da 10 ml.  
2 flaconcini di Humalog da 10 ml.  
5 x 1 flaconcino di Humalog da 10 ml.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

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

#### a) Istruzioni per la preparazione di una dose

Controllare Humalog soluzione. Il prodotto deve essere limpido e incolore. Non usare Humalog se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

#### 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 batuffolo di cotone imbevuto d'alcool sulla parte superiore del flaconcino. Inserire l'ago attraverso la parte superiore di gomma del flaconcino di Humalog e iniettare l'aria nel flaconcino.
  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.

b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.
2. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.
3. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire l'ago ed iniettare seguendo le istruzioni ricevute.
4. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.
5. Gettare via la siringa e l'ago in un luogo sicuro.
6. 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.

c) Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconcini con l'insulina contenuta nelle cartucce. Vedere paragrafo 6.2.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/002	1 flaconcino di Humalog da 10 ml
EU/1/96/007/020	2 flaconcini di Humalog da 10 ml
EU/1/96/007/021	5 x 1 flaconcino di Humalog da 10 ml

**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**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog 100 U/ml, soluzione iniettabile in cartuccia

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Humalog è una soluzione acquosa sterile, limpida ed 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**

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 deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea o mediante infusione sottocutanea continua tramite pompa (vedere paragrafo 4.2) e, sebbene non sia raccomandato, può essere somministrato anche per iniezione intramuscolare. Se necessario Humalog può essere somministrato anche per via endovenosa, ad esempio per il controllo dei livelli di glicemia in corso di chetoacidosi, malattie acute, durante periodi intra o postoperatori.

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.

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.

Humalog somministrato per via sottocutanea agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. 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 umana ad azione prolungata o a sulfoniluree orali, secondo il parere del medico.

#### Impiego di Humalog in pompe di infusione per insulina

Solo alcune pompe per l'infusione di insulina con marchio CE possono essere usate per somministrare insulina lispro. Prima di somministrare l'insulina lispro devono essere lette attentamente le istruzioni fornite dal produttore per stabilire l'adeguatezza o meno per quella particolare pompa. Leggere e seguire le istruzioni che accompagnano la pompa per infusione. Usare il serbatoio e il catetere appropriati per la pompa. Cambiare il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento. Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informarne il medico e considerare la necessità di ridurre o interrompere l'infusione di insulina. Un malfunzionamento della pompa od 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 prodotto e, se si ritiene opportuno, riferirlo al medico. Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

#### Somministrazione endovenosa di insulina

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

I dispositivi per infusione con concentrazioni di insulina lispro da 0,1 U/ml a 1,0 U/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 all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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, isofano, lenta, 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.

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.

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

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.

Se vi viene abitualmente prescritto l'uso del prodotto in flaconcini da 40 U/ml, non prelevate insulina da una cartuccia da 100 U/ml usando lo stesso tipo di siringa che impiegate con il flaconcino da 40 U/ml.

Humalog deve essere usato nei bambini preferibilmente all'insulina solubile solo quando una rapida azione dell'insulina potrebbe essere di beneficio. Ad esempio, per quanto concerne i tempi di somministrazione rispetto ai pasti.

#### 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.

#### **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<sub>2</sub>-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 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.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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 incinta che hanno il diabete.

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

#### **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**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di coscienza 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.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). 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. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), 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.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poiché 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 coscienza.

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: analogo dell'insulina umana ad azione rapida. Codice ATC: A10AB04

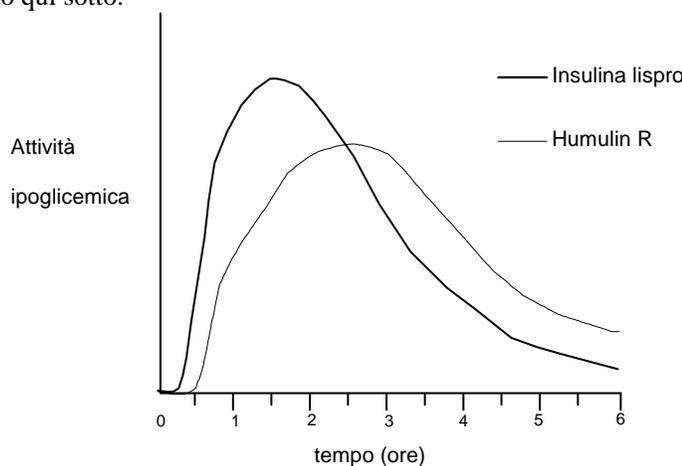
La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

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 regolare 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 regolare.

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.



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 pompe 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<sub>1c</sub> rispetto all'uso di sulfonilurea da sola. La riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> 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 si è 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 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. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

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**

*m*-cresolo (3,15 mg/ml)

Glicerolo

Sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O

Zinco ossido

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

## **6.2 Incompatibilità**

I preparati di Humalog non devono essere miscelati con insuline di altri produttori o con preparati di insulina animale.

## **6.3 Periodo di validità**

*Cartucce non usate*

3 anni.

*Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna*

28 giorni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Cartucce non usate*

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

*Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna*

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna e la cartuccia non devono essere conservate con l'ago inserito.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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 ghiera di alluminio. Può essere usato dimeticone od emulsione di silicone per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 cartucce di Humalog da 3 ml per penna da 3 ml.

2 x 5 cartucce di Humalog da 3 ml per penna da 3 ml.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Le cartucce di Humalog devono essere utilizzate con una penna con marchio CE come raccomandato nelle informazioni fornite dal produttore del dispositivo.

#### a) Istruzioni per la preparazione di una dose

Controllare Humalog soluzione. Il prodotto deve essere limpido e incolore. Non usare Humalog se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

Di seguito vengono riportate le indicazioni generali. Per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'insulina, si consiglia di seguire le istruzioni del produttore del dispositivo a penna per iniezione.

#### b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Lavarsi le mani.

2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.
  3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.
  4. Togliere il cappuccio di protezione dell'ago.
  5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago.
  6. Premere lo stantuffo.
  7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.
  8. Rimuovere l'ago utilizzando il relativo cappuccio di protezione e gettarlo via in un luogo sicuro.
  9. 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.
- c) Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconcini con l'insulina contenuta nelle cartucce. Vedere paragrafo 6.2.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/004	5 cartucce di Humalog da 3 ml per penna da 3 ml
EU/1/96/007/023	2 x 5 cartucce di Humalog da 3 ml per penna da 3 ml

## **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**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 10 ml equivalenti a 1000 U di insulina lispro.

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione iniettabile.

Humalog Mix25 è una sospensione bianca sterile.

## **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**

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.

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.

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.

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 (BASAL), costituente di Humalog Mix25, è simile a quella dell'insulina isofano.

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.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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, isofano, lenta, 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.

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.

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

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.

La somministrazione di insulina lispro 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 regolare.

#### 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.

#### **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<sub>2</sub>-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

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.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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 incinta che hanno il diabete.

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

#### **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**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di coscienza 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.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). 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. L'allergia sistemica che è

rara (da 1/10.000 a <1/1.000), 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.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poiché 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.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Codice ATC: A10AD04.

Humalog Mix25 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia).

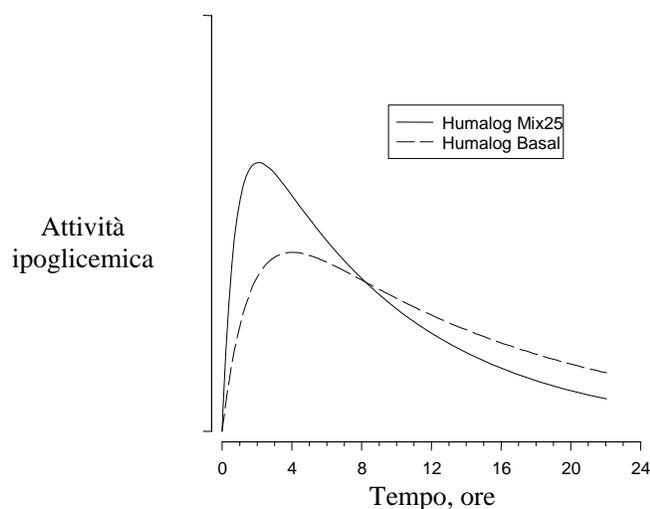
La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

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 regolare 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 dell'insulina isofano.

Studi clinici con Humalog Mix25 in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato una iperglicemia postprandiale ridotta rispetto all'uso di Humulin 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.

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.

	<b>Pazienti non pretrattati con insulina</b> n = 78	<b>Pazienti pretrattati con insulina</b> n = 97
Dose totale media giornaliera di insulina all'endpoint	0,63 U/kg	0,42 U/kg
Riduzione dell'emoglobina A1c <sup>1</sup>	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	3,46 mM	2,48 mM
Riduzione della glicemia media a digiuno <sup>1</sup>	0,55 mM	0,65 mM
Incidenza dell'ipoglicemia all'endpoint	25%	25%
Incremento del peso corporeo <sup>2</sup>	2,33 kg	0,96 kg

<sup>1</sup> dall'inizio al termine del trattamento con Humalog Mix25

<sup>2</sup> in pazienti che sono stati randomizzati a ricevere Humalog Mix25 durante il primo periodo di crossover

## 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 I. 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 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 (1,76 mg/ml)  
 Fenolo (0,80 mg/ml)  
 Glicerolo  
 Sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O

Zinco ossido  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

## **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**

*Flaconcini integri*  
2 anni.

*Dopo il primo uso*  
28 giorni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

*Flaconcini integri*  
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

*Dopo il primo uso*  
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C) o a temperatura inferiore a 30°C.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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.

1 flaconcino di Humalog Mix25 da 10 ml.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

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

#### a) Istruzioni per la 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. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose. I flaconcini devono essere esaminati frequentemente e non devono essere utilizzati se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino, che conferiscono ad esso un aspetto ghiacciato.

### Humalog Mix25

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 batuffolo di cotone imbevuto d'alcool 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.

b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.
2. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.
3. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire l'ago ed iniettare seguendo le istruzioni ricevute.
4. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.
5. Gettare via la siringa e l'ago in un luogo sicuro.
6. 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.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

**8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/005

**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**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione iniettabile.

Humalog Mix25 è una sospensione bianca, sterile.

## **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**

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.

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.

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.

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 (BASAL), costituente di Humalog Mix25, è simile a quella dell'insulina isofano.

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.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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, isofano, lenta, 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.

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 coscienza, 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.

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

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.

La somministrazione di insulina lispro 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 regolare.

#### 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.

#### **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<sub>2</sub>-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

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 Mix25 con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog Mix25.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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 incinta che hanno il diabete.

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

#### **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**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di coscienza 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.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). 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. L'allergia sistemica che è

rara (da 1/10.000 a <1/1.000), 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.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poiché 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: Codice ATC: A10AD04.

Humalog Mix25 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia).

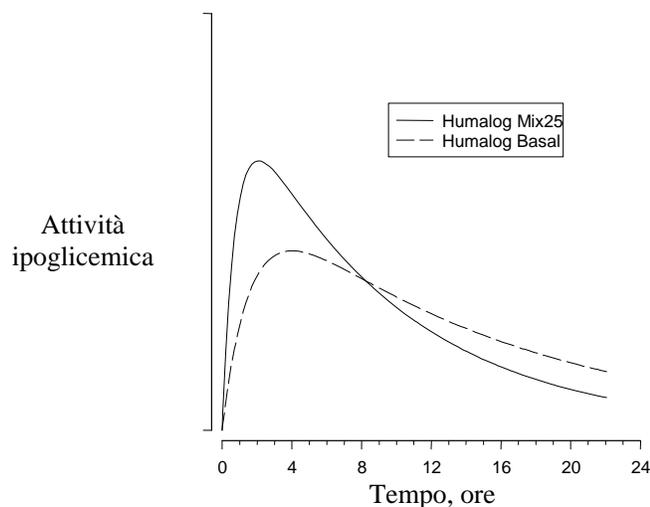
La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

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 regolare 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 dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano.

Studi clinici con Humalog Mix25 in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato una iperglicemia postprandiale ridotta rispetto all'uso di Humulin 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.

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.

	<b>Pazienti non pretrattati con insulina</b> n = 78	<b>Pazienti pretrattati con insulina</b> n = 97
Dose totale media giornaliera di insulina all'endpoint	0,63 U/kg	0,42 U/kg
Riduzione dell'emoglobina A1c <sup>1</sup>	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	3,46 mM	2,48 mM
Riduzione della glicemia media a digiuno <sup>1</sup>	0,55 mM	0,65 mM
Incidenza dell'ipoglicemia all'endpoint	25%	25%
Incremento del peso corporeo <sup>2</sup>	2,33 kg	0,96 kg

<sup>1</sup> dall'inizio al termine del trattamento con Humalog Mix25

<sup>2</sup> in pazienti che sono stati randomizzati a ricevere Humalog Mix25 durante il primo periodo di crossover

## 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 I. 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 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 (1,76 mg/ml)  
 Fenolo (0,80 mg/ml)  
 Glicerolo  
 Sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O

Zinco ossido  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

## **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**

*Cartucce non usate*  
3 anni.

*Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna*  
28 giorni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Cartucce non usate*  
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

*Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna*  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna e la cartuccia non devono essere conservate con l'ago inserito.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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 ghiera di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 cartucce di Humalog Mix25 da 3 ml per penna da 3 ml.  
2 x 5 cartucce di Humalog Mix25 da 3 ml per penna da 3 ml.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Le cartucce di Humalog Mix25 devono essere utilizzate con una penna con marchio CE come raccomandato nelle informazioni fornite dal produttore del dispositivo.

#### a) Istruzioni per la preparazione di una dose

Immediatamente prima dell'uso, le cartucce contenenti Humalog Mix25 devono essere ruotate 10 volte tra i palmi delle mani e capovolte di 180° per 10 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.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

Le cartucce contenenti Humalog Mix25 non sono state progettate per consentire una miscelazione con altre insuline al loro interno, né per essere riempite dopo l'uso.

Di seguito vengono riportate le indicazioni generali. Per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'insulina, si consiglia di seguire le istruzioni del produttore del dispositivo a penna per iniezione.

b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Lavarsi le mani.
2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.
3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.
4. Togliere il cappuccio di protezione dell'ago.
5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago.
6. Premere lo stantuffo.
7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.
8. Rimuovere l'ago utilizzando il relativo cappuccio di protezione e gettarlo via in un luogo sicuro.
9. 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.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/008	5 cartucce di Humalog Mix25 da 3 ml per penna da 3 ml
EU/1/96/007/024	2 x 5 cartucce di Humalog Mix25 da 3 ml per penna da 3 ml

**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**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 10 ml equivalenti a 1000 U di insulina lispro.

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione iniettabile.

Humalog Mix50 è una sospensione bianca sterile.

## **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**

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.

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.

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.

Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix50 si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di Humalog. Questo fa sì che Humalog Mix50 possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione della sospensione insulina lispro protamina (BASAL), costituente di Humalog Mix50, è simile a quella dell'insulina isofano.

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.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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, isofano, lenta, 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.

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 coscienza, 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.

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

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.

La somministrazione di insulina lispro 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 regolare.

#### 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.

#### **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<sub>2</sub>-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

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 Mix50 con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog Mix50.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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 incinta che hanno il diabete.

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

#### **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**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di coscienza 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.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). 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. L'allergia sistemica che è

rara (da 1/10.000 a <1/1.000), 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.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poiché 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.

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

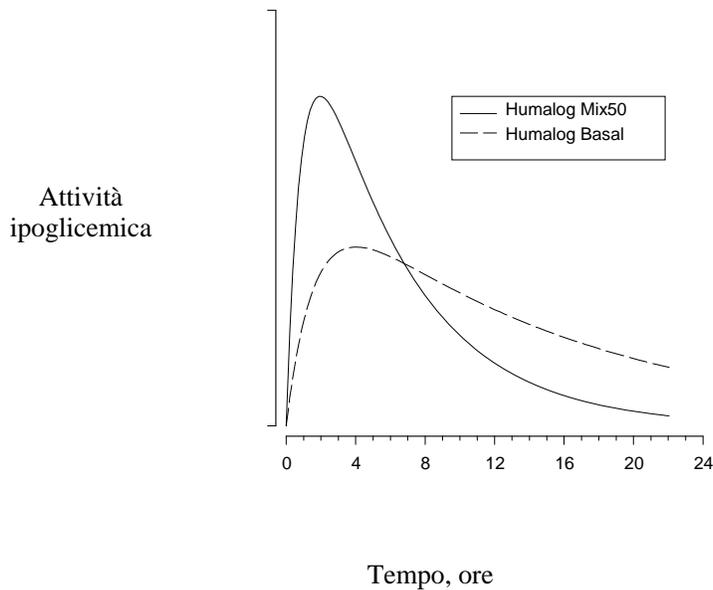
Categoria farmacoterapeutica: Codice ATC: A10AD04.

Humalog Mix50 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia).

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 regolare 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, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano. 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 I. 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).

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 (2,20 mg/ml)

Fenolo (1,00 mg/ml)

Glicerolo

Sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O

Zinco ossido

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

### **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**

*Flaconcini integri*

2 anni.

*Dopo il primo uso*

28 giorni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

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

*Flaconcini integri*

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

*Dopo il primo uso*

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

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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.

1 flaconcino di Humalog Mix50 da 10 ml.

### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

#### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

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

a) Istruzioni per la preparazione di una dose

Prima dell'uso, i flaconcini contenenti Humalog Mix50 devono essere ruotati tra i palmi delle mani per riportare l'insulina in sospensione fino a che essa appare uniformemente torbida o lattescente. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose. I flaconcini devono essere esaminati frequentemente e non devono essere utilizzati se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino, che conferiscono ad esso un aspetto ghiacciato.

Humalog Mix50

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 Mix50. Passare un batuffolo di cotone imbevuto d'alcool sulla parte superiore del flaconcino. Inserire l'ago attraverso la parte superiore di gomma del flaconcino di Humalog Mix50 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 Mix50 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 Mix50 nella siringa stessa. In caso positivo, tenere la siringa verticale con la punta rivolta verso l'alto e picchiettarla lateralmente finché 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.

b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.
2. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.
3. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire l'ago ed iniettare seguendo le istruzioni ricevute.
4. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.
5. Gettare via la siringa e l'ago in un luogo sicuro.
6. 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.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

**8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/019

**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**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione iniettabile.

Humalog Mix50 è una sospensione bianca, sterile.

## **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**

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.

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.

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.

Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix50, si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di Humalog. Questo fa sì che Humalog Mix50 possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione della sospensione insulina lispro protamina (BASAL), costituente di Humalog Mix50, è simile a quella dell'insulina isofano.

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.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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, isofano, lenta, 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.

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 coscienza, 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.

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

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.

La somministrazione di insulina lispro 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 regolare.

#### 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.

#### **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<sub>2</sub>-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

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.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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 incinta che hanno il diabete.

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

#### **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**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di coscienza 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.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). 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. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), 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.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poiché 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**

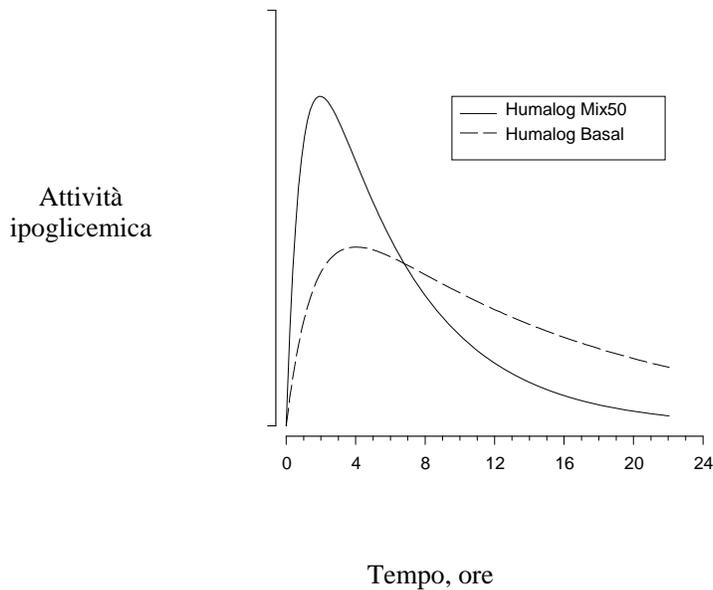
Categoria farmacoterapeutica: Codice ATC: A10AD04.

Humalog Mix50 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia).

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 regolare 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 dell'insulina isofano. 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 I. 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).

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 (2,20 mg/ml)

Fenolo (1,00 mg/ml)

Glicerolo

Sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O

Zinco ossido

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

### **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**

*Cartucce non usate*

3 anni.

*Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna*

28 giorni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Cartucce non usate*

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

*Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna*

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna e la cartuccia non devono essere conservate con l'ago inserito.

### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

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 ghiera di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 cartucce di Humalog Mix50 da 3 ml per penna da 3 ml.

2 x 5 cartucce di Humalog Mix50 da 3 ml per penna da 3 ml.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Le cartucce di Humalog Mix50 devono essere utilizzate con una penna con marchio CE come raccomandato nelle informazioni fornite dal produttore del dispositivo.

#### a) Istruzioni per la preparazione di una dose

Immediatamente prima dell'uso, le cartucce contenenti Humalog Mix50 devono essere ruotate 10 volte tra i palmi delle mani e capovolte di 180° per 10 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.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

Le cartucce contenenti Humalog Mix50 non sono state progettate per consentire una miscelazione con altre insuline al loro interno, né per essere riempite dopo l'uso.

Di seguito vengono riportate le indicazioni generali. Per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'insulina, si consiglia di seguire le istruzioni del produttore del dispositivo a penna per iniezione.

#### b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Lavarsi le mani.
2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.
3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.
4. Togliere il cappuccio di protezione dell'ago.
5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago.
6. Premere lo stantuffo.
7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.
8. Rimuovere l'ago utilizzando il relativo cappuccio di protezione e gettarlo via in un luogo sicuro.
9. 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.

## 7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/006	5 cartucce di Humalog Mix50 da 3 ml per penna da 3 ml
EU/1/96/007/025	2 x 5 cartucce di Humalog Mix50 da 3 ml per penna da 3 ml

**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**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

Humalog BASAL è costituito da una sospensione di insulina lispro protamina.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione iniettabile.

Humalog BASAL è una sospensione bianca, sterile.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Humalog BASAL 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**

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

Humalog BASAL può essere miscelato o somministrato insieme ad Humalog. Humalog BASAL deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog BASAL deve essere somministrato per via endovenosa.

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.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog BASAL 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.

Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano. 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 BASAL dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

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, isofano, lenta, 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.

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 coscienza, 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.

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

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.

La somministrazione di insulina lispro 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 regolare.

#### **Uso di Humalog BASAL 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 BASAL. 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.

#### **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<sub>2</sub>-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

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 BASAL con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog BASAL.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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 incinta che hanno il diabete.

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

#### **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**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato 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.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). 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. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), 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.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

## **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: analogo dell'insulina umana ad azione intermedia. Codice ATC: A10AC04.

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.

Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano.

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**

Humalog BASAL ha un tempo di assorbimento prolungato, determinando una concentrazione massima di insulina circa 6 ore dopo la somministrazione. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio.

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 (1,76 mg/ml)

Fenolo (0,80 mg/ml)

Glicerolo

Sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O

Zinco ossido

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

### **6.2 Incompatibilità**

La miscelazione di Humalog BASAL con le altre insuline non è stata studiata. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di Humalog.

### **6.3 Periodo di validità**

*Cartucce non usate*

2 anni.

*Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna*

21 giorni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Cartucce non usate*

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

*Dopo l'introduzione della cartuccia nella penna*

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna e la cartuccia non devono essere conservate con l'ago inserito.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

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 ghiera di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 cartucce di Humalog BASAL da 3 ml per penna da 3 ml.  
2 x 5 cartucce di Humalog BASAL da 3 ml per penna da 3 ml.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Le cartucce di Humalog BASAL devono essere utilizzate con una penna con marchio CE come raccomandato nelle informazioni fornite dal produttore del dispositivo.

#### a) Istruzioni per la preparazione di una dose

Immediatamente prima dell'uso, le cartucce contenenti Humalog BASAL devono essere ruotate 10 volte tra i palmi delle mani e capovolte di 180° per 10 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.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

Le cartucce contenenti Humalog BASAL non sono state progettate per consentire una miscelazione con altre insuline al loro interno, né per essere riempite dopo l'uso.

Di seguito vengono riportate le indicazioni generali. Per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'insulina, si consiglia di seguire le istruzioni del produttore del dispositivo a penna per iniezione.

#### b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

Lavarsi le mani.

2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.
3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.
4. Togliere il cappuccio di protezione dell'ago.
5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago.
6. Premere lo stantuffo.
7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.

8. Rimuovere l'ago utilizzando il relativo cappuccio di protezione e gettarlo via in un luogo sicuro.
9. 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.

c) Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconcini con l'insulina contenuta nelle cartucce. Vedere paragrafo 6.2.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/010	5 cartucce di Humalog BASAL da 3 ml per penna da 3 ml
EU/1/96/007/029	2 x 5 cartucce di Humalog BASAL da 3 ml per penna da 3 ml

**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**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Pen 100 U/ml, soluzione iniettabile.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Humalog Pen è una soluzione acquosa sterile, limpida ed 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 Pen è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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 deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea o mediante infusione sottocutanea continua tramite pompa (vedere paragrafo 4.2) e, sebbene non sia raccomandato, può essere somministrato anche per iniezione intramuscolare. Se necessario Humalog può essere somministrato anche per via endovenosa, ad esempio per il controllo dei livelli di glicemia in corso di chetoacidosi, malattie acute, durante periodi intra o postoperatori.

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.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog Pen 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.

Humalog Pen somministrato per via sottocutanea agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. 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 umana ad azione prolungata o a sulfoniluree orali, secondo il parere del medico.

#### Impiego di Humalog in pompe di infusione per insulina

Solo alcune pompe per l'infusione di insulina con marchio CE possono essere usate per somministrare insulina lispro. Prima di somministrare l'insulina lispro devono essere lette attentamente le istruzioni fornite dal produttore per stabilire l'adeguatezza o meno per quella particolare pompa. Leggere e seguire le istruzioni che accompagnano la pompa per infusione. Usare il serbatoio e il catetere appropriati per la pompa. Cambiare il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento. Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informarne il medico e considerare la necessità di ridurre o interrompere l'infusione di insulina. Un malfunzionamento della pompa od 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 prodotto e, se si ritiene opportuno, riferirlo al medico. Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

#### Somministrazione endovenosa di insulina

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

I dispositivi per infusione con concentrazioni di insulina lispro da 0,1 U/ml a 1,0 U/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 all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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, isofano, lenta, 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.

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.

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

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.

Humalog deve essere usato nei bambini preferibilmente all'insulina solubile solo quando una rapida azione dell'insulina potrebbe essere di beneficio. Ad esempio, per quanto concerne i tempi di somministrazione rispetto ai pasti.

#### 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.

#### **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<sub>2</sub>-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 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 Pen.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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 incinta che hanno il diabete.

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

#### **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**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di coscienza 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.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). 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. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), 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.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poiché 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 coscienza.

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: analogo dell'insulina umana ad azione rapida. Codice ATC: A10AB04

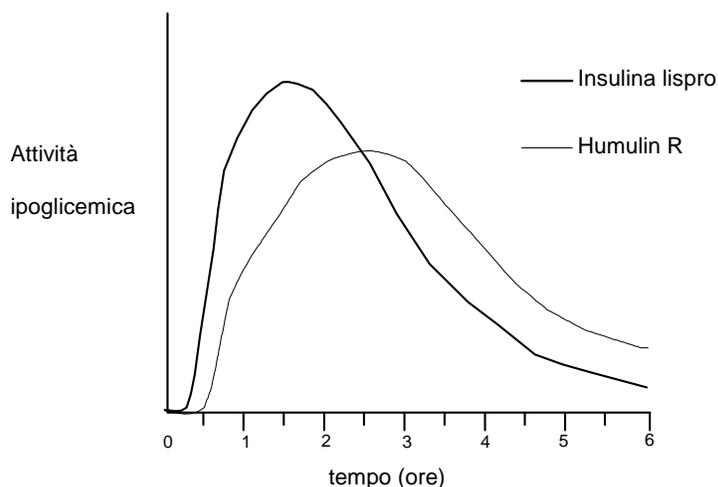
La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

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 regolare 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 regolare.

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.



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 pompe 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<sub>1c</sub> rispetto all'uso di sulfonilurea da sola. La riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> 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 si è 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 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. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

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**

*m*-cresolo (3,15 mg/ml)

Glicerolo

Sodio fosfato bibasico·7H<sub>2</sub>O

Zinco ossido

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

## 6.2 Incompatibilità

I preparati di Humalog non devono essere miscelati con insuline di altri produttori o con preparati di insulina animale.

## 6.3 Periodo di validità

*Penne preriempite non usate*  
3 anni.

*Dopo il primo uso*  
28 giorni

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

*Penne preriempite non usate*  
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

*Dopo il primo uso*  
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

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 ghiera 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 sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione. Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 penne da 3 ml  
2 x 5 penne da 3 ml

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

#### a) Istruzioni per la preparazione di una dose

1. Controllare Humalog Pen soluzione.

Il prodotto deve essere limpido e incolore. Non usare Humalog Pen se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

2. Inserimento dell'ago.

Pulire la chiusura in gomma con dell'alcool. Rimuovere la protezione di carta dal cappuccio dell'ago. Avvitare in senso orario l'ago coperto dal cappuccio sulla penna fino a che risulti ben stretto. Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto e rimuovere prima il cappuccio esterno e poi quello interno.

3. Caricamento della penna (controllare il flusso di insulina)

- (a) La freccia deve essere visibile nella finestrella di dosaggio. Se la freccia non compare, ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia non appare e non si sente o non si vede la tacca allineata.
- (b) Tirare il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" non appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.
- (c) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che un "2" non appare nella finestrella di dosaggio.
- (d) Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto e picchiettare delicatamente con le dita sul contenitore trasparente della cartuccia in modo che qualsiasi bolla d'aria presente risalga in superficie. Premere il pulsante di iniezione completamente fino a che non si avverte o si sente uno scatto. Una goccia di insulina deve comparire sulla punta dell'ago. Se l'insulina non appare, ripetere le operazioni sopra descritte fino alla comparsa di insulina.
- (e) Caricare sempre la penna (controllare il flusso di insulina) prima di ciascuna iniezione. Il mancato caricamento della penna può provocare la selezione di un dosaggio inadeguato.

#### 4. Regolazione della dose.

- (a) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia non appare nella finestrella di dosaggio e non si sente o non si vede la tacca allineata.
- (b) Tirare il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" non appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.
- (c) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la vostra dose non appare nella finestrella di dosaggio. Se si seleziona una dose eccessiva, girare indietro il pulsante selettore della dose (in senso anti-orario) fino a che la dose corretta non compare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose superiore al numero delle unità rimaste nella cartuccia.

#### b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Lavarsi le mani.
2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.
3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.
4. Rimuovere il cappuccio esterno dell'ago.
5. Con una mano stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago secondo le istruzioni.
6. Premere il pulsante di iniezione con il pollice (fino ad udire od avvertire uno scatto) ed attendere per 5 secondi.
7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.
8. Immediatamente dopo un'iniezione, usare il relativo cappuccio esterno dell'ago per svitare l'ago. Rimuovere l'ago dalla penna. Questa procedura assicura sterilità del procedimento,

previene la perdita, l'ingresso di aria ed eventuali intasamenti dell'ago. L'ago non deve essere riusato. Gettare via l'ago in un luogo sicuro. Aghi e penne non devono essere condivisi.

La penna preriempita può essere usata fino ad esaurimento del suo contenuto. Eliminare in maniera appropriata o riciclare.

9. Rimettere il cappuccio alla penna.
10. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.
11. Prima di utilizzare di nuovo la penna, il pulsante di iniezione deve essere premuto fino in fondo.

c) Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconcini con l'insulina contenuta nelle cartucce. Vedere paragrafo 6.2.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/015	5 penne da 3 ml
EU/1/96/007/026	2 x 5 penne da 3 ml

## **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**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix25 100 U/ml Pen, sospensione iniettabile.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione iniettabile.

Humalog Mix25 è una sospensione bianca, sterile.

## **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**

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.

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.

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.

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 (BASAL), costituente di Humalog Mix25, è simile a quella dell'insulina isofano.

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.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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, isofano, lenta, 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.

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 coscienza, 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.

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

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.

La somministrazione di insulina lispro 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 regolare.

#### 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.

#### **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<sub>2</sub>-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

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 Mix25 con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog Mix25.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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 incinta che hanno il diabete.

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

#### **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**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato 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.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). 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. L'allergia sistemica che è

rara (da 1/10.000 a <1/1.000), 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.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poiché 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: Humalog Mix25 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia).  
Codice ATC: A10AD04.

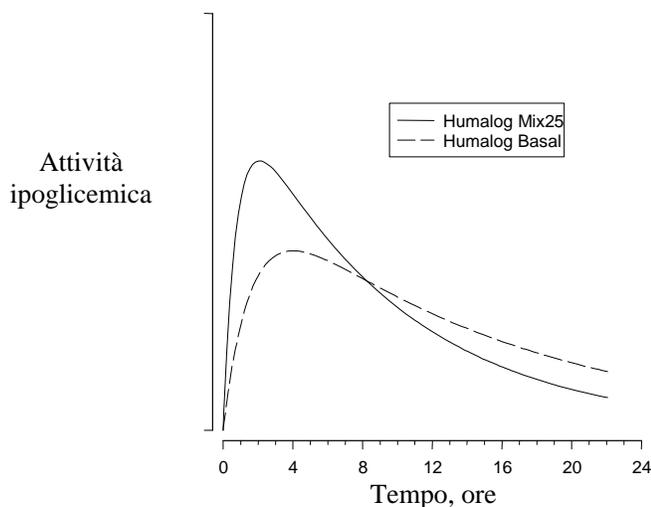
La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

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 regolare 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 dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano.

Studi clinici con Humalog Mix25 in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato una iperglicemia postprandiale ridotta rispetto all'uso di Humulin 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.

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.

	<b>Pazienti non pretrattati con insulina</b> n = 78	<b>Pazienti pretrattati con insulina</b> n = 97
Dose totale media giornaliera di insulina all'endpoint	0,63 U/kg	0,42 U/kg
Riduzione dell'emoglobina A1c <sup>1</sup>	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	3,46 mM	2,48 mM
Riduzione della glicemia media a digiuno <sup>1</sup>	0,55 mM	0,65 mM
Incidenza dell'ipoglicemia all'endpoint	25%	25%
Incremento del peso corporeo <sup>2</sup>	2,33 kg	0,96 kg

<sup>1</sup> dall'inizio al termine del trattamento con Humalog Mix25

<sup>2</sup> in pazienti che sono stati randomizzati a ricevere Humalog Mix25 durante il primo periodo di crossover

## 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 I.

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 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 (1,76 mg/ml)  
 Fenolo (0,80 mg/ml)

Glicerolo  
Sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O  
Zinco ossido  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

## **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**

*Penne preriempite non usate*  
3 anni.

*Dopo il primo uso*  
28 giorni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Penne preriempite non usate*  
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

*Dopo il primo uso*  
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**

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. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati 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 pre-riempito/non riutilizzabile, chiamato "Pen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 penne Humalog Mix25 100 U/ml Pen da 3 ml.  
2 x 5 penne Humalog Mix25 100 U/ml Pen da 3 ml.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

#### a) Istruzioni per la preparazione di una dose

1. Controllare Humalog Mix25 100 U/ml Pen.

Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non 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.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

## 2. Inserimento dell'ago.

Pulire la chiusura in gomma con dell'alcool. Rimuovere la protezione di carta dall'ago coperto dal cappuccio. Avvitare in senso orario l'ago coperto dal cappuccio all'estremità della penna fino a che risulti ben stretto. Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto e rimuoverne prima il cappuccio esterno e poi quello interno.

## 3. Caricamento della penna (controllate il flusso di insulina)

- (a) La freccia deve essere visibile nella finestrella di dosaggio. Se la freccia non compare, ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia non appare e non si sente o non si vede la tacca allineata.
- (b) Tirare il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" non appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.
- (c) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che un "2" non appare nella finestrella di dosaggio.
- (d) Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto e picchiettare delicatamente con le dita sul contenitore trasparente della cartuccia in modo che qualsiasi bolla d'aria presente risalga in superficie. Premere il pulsante di iniezione completamente fino a che non si avverte o si sente uno scatto. Una goccia di insulina deve comparire sulla punta dell'ago. Se l'insulina non appare, ripetere le operazioni sopra descritte fino alla comparsa di insulina.
- (e) Caricare sempre la penna (controllate il flusso di insulina) prima di ciascuna iniezione. Il mancato caricamento della penna può provocare la selezione di un dosaggio inadeguato.

## 4. Regolazione della dose.

- (a) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia non appare nella finestrella di dosaggio e non si sente o non si vede la tacca allineata.
- (b) Tirare il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" non appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.
- (c) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la vostra dose non appare nella finestrella di dosaggio. Se si seleziona una dose eccessiva, girare indietro il pulsante selettore della dose (in senso anti-orario) fino a che la dose corretta non compare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose superiore al numero delle unità rimaste nella cartuccia.

## b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

- 1. Lavarsi le mani.
- 2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.

3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.
4. Togliere il cappuccio esterno dell'ago.
5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago secondo le istruzioni.
6. Premere il pulsante di iniezione con il pollice (fino ad udire od avvertire uno scatto) ed attendere per 5 secondi.
7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.
8. Immediatamente dopo un'iniezione, usare il relativo cappuccio esterno dell'ago per svitare l'ago. Rimuovere l'ago dalla penna. Questa procedura assicura sterilità del procedimento, previene la perdita, l'ingresso di aria ed eventuali intasamenti dell'ago. L'ago non deve essere riusato. Gettare via l'ago in un luogo sicuro. Aghi e penne non devono essere condivisi.  
  
La penna preriempita può essere usata fino ad esaurimento del suo contenuto. Eliminare in maniera appropriata o riciclare.
9. Rimettere il cappuccio alla penna.
10. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.
11. Prima di utilizzare di nuovo la penna, il pulsante di iniezione deve essere premuto fino in fondo.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/016	5 penne Humalog Mix25 100 U/ml Pen da 3 ml
EU/1/96/007/027	2 x 5 penne Humalog Mix25 100 U/ml Pen da 3 ml

## **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**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix50 100 U/ml Pen, sospensione iniettabile.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione iniettabile.

Humalog Mix50 è una sospensione bianca, sterile.

## **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**

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.

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.

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.

Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix50, si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di Humalog. Questo fa sì che Humalog Mix50 possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione della sospensione insulina lispro protamina (BASAL), costituente di Humalog Mix50, è simile a quella dell'insulina isofano.

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.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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, isofano, lenta, 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.

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 coscienza, 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.

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

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.

La somministrazione di insulina lispro 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 regolare.

#### 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.

#### **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<sub>2</sub>-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

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.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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 incinta che hanno il diabete.

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

#### **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**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di coscienza 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.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). 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. L'allergia sistemica che è

rara (da 1/10.000 a <1/1.000), 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.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poiché 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**

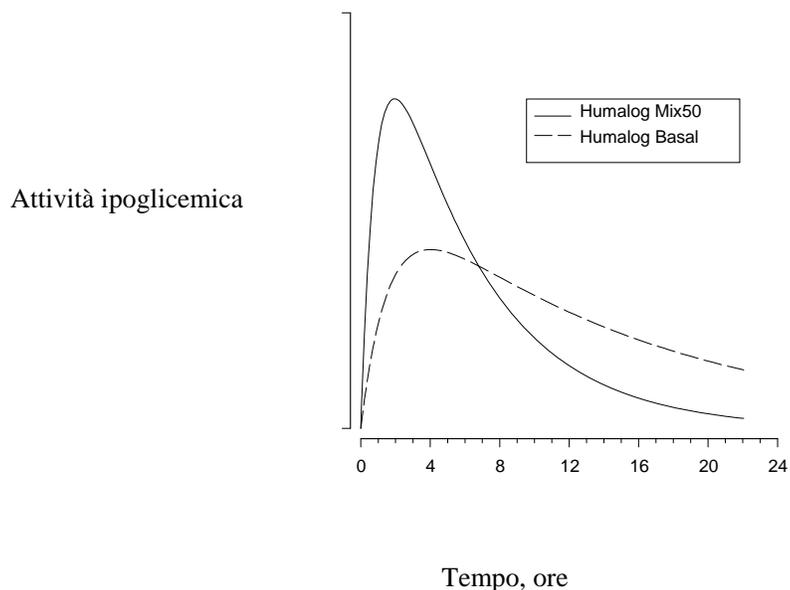
### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Humalog Mix50 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia).  
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 regolare 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 dell'insulina isofano. 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 I.

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).

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 (2,20 mg/ml)

Fenolo (1,00 mg/ml)

Glicerolo

Sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O

Zinco ossido

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

### 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

*Penne preriempite non usate*

3 anni.

*Dopo il primo uso*

28 giorni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

*Penne preriempite non usate*

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

*Dopo il primo uso*

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

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 ghiera di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati 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 pre-riempito/non riutilizzabile, chiamato "Pen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 penne Humalog Mix50 100 U/ml Pen da 3 ml.

2 x 5 penne Humalog Mix50 100 U/ml Pen da 3 ml.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

#### a) Istruzioni per la preparazione di una dose

##### 1. Controllare Humalog Mix50 100 U/ml Pen.

Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non 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.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

##### 2. Inserimento dell'ago.

Pulire la chiusura in gomma con dell'alcool. Rimuovere la protezione di carta dall'ago coperto dal cappuccio. Avvitare in senso orario l'ago coperto dal cappuccio all'estremità della penna fino a che risulti ben stretto. Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto e rimuoverne prima il cappuccio esterno e poi quello interno.

##### 3. Caricamento della penna (controllate il flusso di insulina)

- (a) La freccia deve essere visibile nella finestrella di dosaggio. Se la freccia non compare, ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia non appare e non si sente o non si vede la tacca allineata.
- (b) Tirare il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" non appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.
- (c) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che un "2" non appare nella finestrella di dosaggio.
- (d) Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto e picchiettare delicatamente con le dita sul contenitore trasparente della cartuccia in modo che qualsiasi bolla d'aria presente risalga in superficie. Premere il pulsante di iniezione completamente fino a che non si avverte o si sente uno scatto. Una goccia di insulina deve comparire sulla punta dell'ago. Se l'insulina non appare, ripetere le operazioni sopra descritte fino alla comparsa di insulina.
- (e) Caricare sempre la penna (controllate il flusso di insulina) prima di ciascuna iniezione. Il mancato caricamento della penna può provocare la selezione di un dosaggio inadeguato.

##### 4. Regolazione della dose.

- (a) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia non appare nella finestrella di dosaggio e non si sente o non si vede la tacca allineata.
- (b) Tirare il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" non appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.
- (c) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la vostra dose non appare nella finestrella di dosaggio. Se si seleziona una dose eccessiva, girare indietro il pulsante selettore della dose (in senso anti-orario) fino a che la dose corretta non compare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose superiore al numero delle unità rimaste nella cartuccia.

b) Istruzioni per l'iniezione di una dose

1. Lavarsi le mani.
2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.
3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.
4. Togliere il cappuccio esterno dell'ago.
5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago secondo le istruzioni.
6. Premere il pulsante di iniezione con il pollice (fino ad udire od avvertire uno scatto) ed attendere per 5 secondi.
7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.
8. Immediatamente dopo un'iniezione, usare il relativo cappuccio esterno dell'ago per svitare l'ago. Rimuovere l'ago dalla penna. Questa procedura assicura sterilità del procedimento, previene la perdita, l'ingresso di aria ed eventuali intasamenti dell'ago. L'ago non deve essere riusato. Gettare via l'ago in un luogo sicuro. Aghi e penne non devono essere condivisi.

La penna preriempita può essere usata fino ad esaurimento del suo contenuto. Eliminare in maniera appropriata o riciclare.

9. Rimettere il cappuccio alla penna.
10. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.
11. Prima di utilizzare di nuovo la penna, il pulsante di iniezione deve essere premuto fino in fondo.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/017

5 penne Humalog Mix50 100 U/ml Pen da 3 ml

EU/1/96/007/028

2 x 5 penne Humalog Mix50 100 U/ml Pen da 3 ml

**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**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog BASAL 100 U/ml Pen, sospensione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

Humalog BASAL è costituito da una sospensione di insulina lispro protamina.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione iniettabile.

Humalog BASAL è una sospensione bianca, sterile.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Humalog BASAL 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**

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

Humalog BASAL può essere somministrato insieme ad Humalog. Humalog BASAL deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog BASAL deve essere somministrato per via endovenosa.

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.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog BASAL 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.

Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano. 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 BASAL dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

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, isofano, lenta, 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.

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 coscienza, 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.

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

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.

La somministrazione di insulina lispro 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 regolare.

#### **Uso di Humalog BASAL 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 BASAL. 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.

#### **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 iperglicemizante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo ed i beta<sub>2</sub>-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

Il fabbisogno di insulina può diminuire per la contemporanea somministrazione di sostanze con attività ipoglicemizante come, ad esempio, gli ipoglicemizanti 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 BASAL con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog BASAL 100 U/ml Pen.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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 incinta che hanno il diabete.

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

#### **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**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato 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.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). 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. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), 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.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

## **4.9 Sovradosaggio**

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poiché 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: analogo dell'insulina umana ad azione intermedia. Codice ATC: A10AC04.

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.

Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano.

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**

Humalog BASAL ha un tempo di assorbimento prolungato, determinando una concentrazione massima di insulina circa 6 ore dopo la somministrazione. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio.

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 (1,76 mg/ml)  
Fenolo (0,80 mg/ml)  
Glicerolo  
Sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O  
Zinco ossido  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

### **6.2 Incompatibilità**

La miscelazione di Humalog BASAL con le altre insuline non è stata studiata. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di Humalog.

### **6.3 Periodo di validità**

*Penne preriempite non usate*  
2 anni.

*Dopo il primo uso*  
21 giorni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Penne preriempite non usate*  
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

*Dopo il primo uso*  
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

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 ghiera di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati 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 pre-riempito/non riutilizzabile, chiamato "Pen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 penne Humalog BASAL 100 U/ml Pen da 3 ml.

2 x 5 penne Humalog BASAL 100 U/ml Pen da 3 ml.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

#### a) Istruzioni per la preparazione di una dose

##### 1. Controllare Humalog BASAL 100 U/ml Pen.

Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non 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.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

##### 2. Inserimento dell'ago.

Pulire la chiusura in gomma con dell'alcool. Rimuovere la protezione di carta dall'ago coperto dal cappuccio. Avvitare in senso orario l'ago coperto dal cappuccio all'estremità della penna fino a che risulti ben stretto. Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto e rimuovere prima il cappuccio esterno e poi quello interno.

##### 3. Caricamento della penna (controllate il flusso di insulina)

(a) La freccia deve essere visibile nella finestrella di dosaggio. Se la freccia non compare, ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia non appare e non si sente o non si vede la tacca allineata.

(b) Tirare il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" non appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.

(c) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che un "2" non appare nella finestrella di dosaggio.

(d) Tenere la penna con l'ago rivolto verso l'alto e picchiettare delicatamente con le dita sul contenitore trasparente della cartuccia in modo che qualsiasi bolla d'aria presente risalga in superficie. Premere il pulsante di iniezione completamente fino a che non si avverte o si sente

uno scatto. Una goccia di insulina deve comparire sulla punta dell'ago. Se l'insulina non appare, ripetere le operazioni sopra descritte fino alla comparsa di insulina.

- (e) Caricare sempre la penna (controllate il flusso di insulina) prima di ciascuna iniezione. Il mancato caricamento della penna può provocare la selezione di un dosaggio inadeguato.
4. Regolazione della dose.
- (a) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia non appare nella finestrella di dosaggio e non si sente o non si vede la tacca allineata.
  - (b) Tirare il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" non appare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.
  - (c) Ruotare in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la vostra dose non appare nella finestrella di dosaggio. Se si seleziona una dose eccessiva, girare indietro il pulsante selettore della dose (in senso anti-orario) fino a che la dose corretta non compare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose superiore al numero delle unità rimaste nella cartuccia.
- b) Istruzioni per l'iniezione di una dose
- 1. Lavarsi le mani.
  - 2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.
  - 3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.
  - 4. Togliere il cappuccio esterno dell'ago.
  - 5. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire quindi l'ago secondo le istruzioni.
  - 6. Premere il pulsante di iniezione con il pollice (fino ad udire od avvertire uno scatto) ed attendere per 5 secondi.
  - 7. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.
  - 8. Immediatamente dopo un'iniezione, usare il relativo cappuccio esterno dell'ago per svitare l'ago. Rimuovere l'ago dalla penna. Questa procedura assicura sterilità del procedimento, previene la perdita, l'ingresso di aria ed eventuali intasamenti dell'ago. L'ago non deve essere riusato. Gettare via l'ago in un luogo sicuro. Aghi e penne non devono essere condivisi.
- La penna preriempita può essere usata fino ad esaurimento del suo contenuto. Eliminare in maniera appropriata o riciclare.
- 9. Rimettere il cappuccio alla penna.
  - 10. La sede di iniezione deve essere ruotata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata all'incirca una volta al mese.
  - 11. Prima di utilizzare di nuovo la penna, il pulsante di iniezione deve essere premuto fino in fondo.
- c) Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconcini con l'insulina contenuta nelle cartucce. Vedere paragrafo 6.2.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/018	5 penne Humalog BASAL Pen da 3 ml.
EU/1/96/007/030	2 x 5 penne Humalog BASAL Pen da 3 ml.

**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**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog 100 U/ml KwikPen, soluzione iniettabile.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Soluzione iniettabile.

Humalog KwikPen è una soluzione acquosa sterile, limpida ed 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 KwikPen è indicato inoltre nella stabilizzazione iniziale del diabete mellito.

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

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 deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea o mediante infusione sottocutanea continua tramite pompa (vedere paragrafo 4.2) e, sebbene non sia raccomandato, può essere somministrato anche per iniezione intramuscolare. Se necessario Humalog può essere somministrato anche per via endovenosa, ad esempio per il controllo dei livelli di glicemia in corso di chetoacidosi, malattie acute, durante periodi intra o postoperatori.

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.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog KwikPen 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.

Humalog KwikPen somministrato per via sottocutanea agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina regolare. 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 KwikPen 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 umana ad azione prolungata o a sulfoniluree orali, secondo il parere del medico.

#### Impiego di Humalog in pompe di infusione per insulina

Solo alcune pompe per l'infusione di insulina con marchio CE possono essere usate per somministrare insulina lispro. Prima di somministrare l'insulina lispro devono essere lette attentamente le istruzioni fornite dal produttore per stabilire l'adeguatezza o meno per quella particolare pompa. Leggere e seguire le istruzioni che accompagnano la pompa per infusione. Usare il serbatoio e il catetere appropriati per la pompa. Cambiare il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento. Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informarne il medico e considerare la necessità di ridurre o interrompere l'infusione di insulina. Un malfunzionamento della pompa od 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 prodotto e, se si ritiene opportuno, riferirlo al medico. Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

#### Somministrazione endovenosa di insulina

L'iniezione endovenosa di insulina lispro deve essere effettuata seguendo la normale pratica clinica per le somministrazioni endovenose, per esempio mediante bolo endovenoso o tramite un dispositivo per infusione. E' richiesto un frequente monitoraggio dei livelli di glicemia. I dispositivi per infusione con concentrazioni di insulina lispro da 0,1 U/ml a 1,0 U/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 all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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, isofano, lenta, 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.

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.

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

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.

Humalog deve essere usato nei bambini preferibilmente all'insulina solubile solo quando una rapida azione dell'insulina potrebbe essere di beneficio. Ad esempio, per quanto concerne i tempi di somministrazione rispetto ai pasti.

#### 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.

#### **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<sub>2</sub>-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 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 KwikPen.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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 incinta che hanno il diabete.

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

#### **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**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di coscienza 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.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). 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. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), 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.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poiché 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 coscienza.

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: analogo dell'insulina umana ad azione rapida. Codice ATC: A10AB04

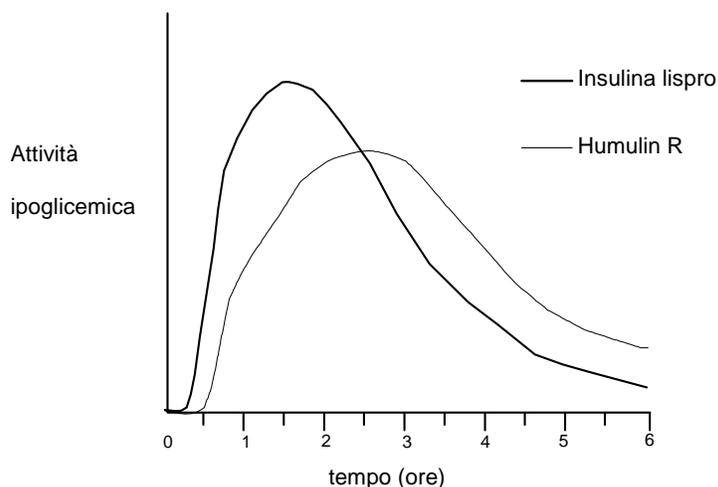
La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

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 regolare 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 regolare.

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.



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 pompe 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<sub>1c</sub> rispetto all'uso di sulfonilurea da sola. La riduzione dell'HbA<sub>1c</sub> 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 si è 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 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. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio (vedere paragrafo 5.1).

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**

*m*-cresolo (3,15 mg/ml)

Glicerolo

Sodio fosfato bibasico·7H<sub>2</sub>O

Zinco ossido

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

## **6.2 Incompatibilità**

I preparati di Humalog non devono essere miscelati con insuline di altri produttori o con preparati di insulina animale.

## **6.3 Periodo di validità**

*Penne preriempite non usate*  
3 anni.

*Dopo il primo uso*  
28 giorni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Penne preriempite non usate*  
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

*Dopo il primo uso*  
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**

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 ghiera 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 sono sigillate in un dispositivo a penna per iniezione, chiamato "KwikPen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 penne Humalog 100 U/ml KwikPen da 3 ml  
2 x 5 penne Humalog 100 U/ml KwikPen da 3 ml

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Controllare Humalog soluzione.

Il prodotto deve essere limpido e incolore. Non usare Humalog se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide.

### a) Manipolazione della penna preriempita

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

### Miscelazione di insuline

Non miscelare l'insulina contenuta nei flaconcini con l'insulina contenuta nelle cartucce. Vedere paragrafo 6.2.

**7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

**8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/031	5 penne Humalog 100 U/ml KwikPen da 3 ml
EU/1/96/007/032	2 x 5 penne Humalog 100 U/ml KwikPen da 3 ml

**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**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen, sospensione iniettabile.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione iniettabile.

Humalog Mix25 è una sospensione bianca, sterile.

## **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**

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.

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.

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.

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 (BASAL), costituente di Humalog Mix25, è simile a quella dell'insulina isofano.

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.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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, isofano, lenta, 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.

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.

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

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.

La somministrazione di insulina lispro 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 regolare.

#### 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.

#### **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<sub>2</sub>-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

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 Mix25 con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog Mix25 KwikPen.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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 incinta che hanno il diabete.

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

#### **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**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di coscienza 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.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). 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. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), 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.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poiché 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: Humalog Mix25 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia).  
Codice ATC: A10AD04.

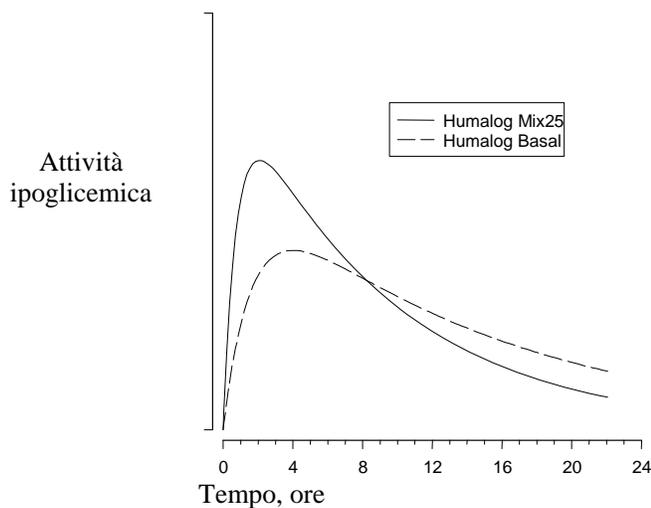
La principale attività dell'insulina lispro è la regolazione del metabolismo glucidico.

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 regolare 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 dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano.

Studi clinici con Humalog Mix25 in pazienti con diabete di tipo 1 e tipo 2 hanno dimostrato una iperglicemia postprandiale ridotta rispetto all'uso di Humulin 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.

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.

	<b>Pazienti non pretrattati con insulina</b> n = 78	<b>Pazienti pretrattati con insulina</b> n = 97
Dose totale media giornaliera di insulina all'endpoint	0,63 U/kg	0,42 U/kg
Riduzione dell'emoglobina A1c <sup>1</sup>	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	3,46 mM	2,48 mM
Riduzione della glicemia media a digiuno <sup>1</sup>	0,55 mM	0,65 mM
Incidenza dell'ipoglicemia all'endpoint	25%	25%
Incremento del peso corporeo <sup>2</sup>	2,33 kg	0,96 kg

<sup>1</sup> dall'inizio al termine del trattamento con Humalog Mix25

<sup>2</sup> in pazienti che sono stati randomizzati a ricevere Humalog Mix25 durante il primo periodo di crossover

## 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 I.

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 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 (1,76 mg/ml)  
 Fenolo (0,80 mg/ml)

Glicerolo  
Sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O  
Zinco ossido  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

## **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**

*Penne preriempite non usate*  
3 anni.

*Dopo il primo uso*  
28 giorni.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Penne preriempite non usate*  
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

*Dopo il primo uso*  
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**

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. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati 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 chiamato "KwikPen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 penne Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen da 3 ml.  
2 x 5 penne Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen da 3 ml.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Immediatamente prima dell'uso, la penna KwikPen deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non 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.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

#### Manipolazione della penna preriempita

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

### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

### **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/033	5 penne Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen da 3 ml
EU/1/96/007/034	2 x 5 penne Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen da 3 ml

### **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**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen, sospensione iniettabile.

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

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

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione iniettabile.

Humalog Mix50 è una sospensione bianca, sterile.

## **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**

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.

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.

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.

Dopo somministrazione sottocutanea di Humalog Mix50, si verifica un rapido inizio ed un picco precoce di attività di Humalog. Questo fa sì che Humalog Mix50 possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione della sospensione insulina lispro protamina (BASAL), costituente di Humalog Mix50, è simile a quella dell'insulina isofano.

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.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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, isofano, lenta, 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.

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 coscienza, 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.

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

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.

La somministrazione di insulina lispro 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 regolare.

#### 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.

#### **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<sub>2</sub>-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

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 KwikPen.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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 incinta che hanno il diabete.

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

#### **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**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro. L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di coscienza 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.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). 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. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), 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.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

#### **4.9 Sovradosaggio**

Per l'insulina non si ha una definizione appropriata per il sovradosaggio, poiché 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**

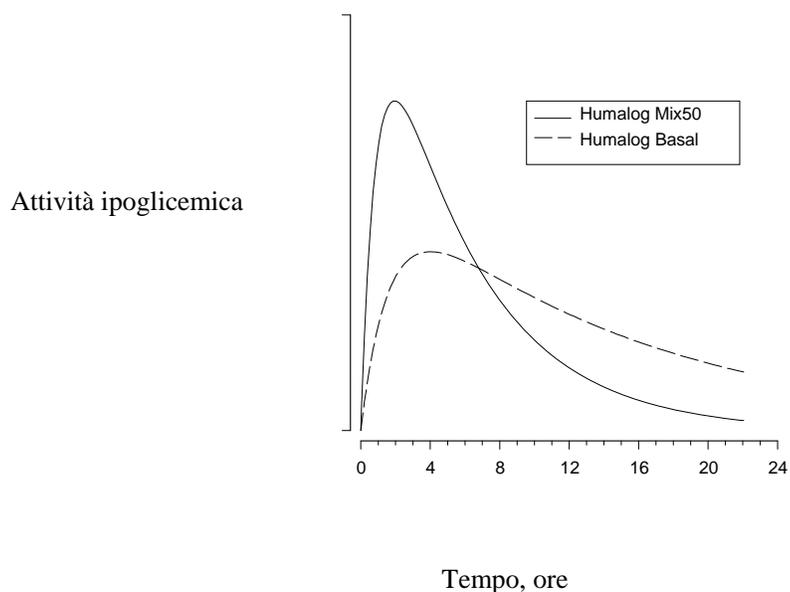
Categoria farmacoterapeutica: Humalog Mix50 è una sospensione premiscelata costituita da insulina lispro (analogo dell'insulina umana ad azione rapida) e da una sospensione di insulina lispro protamina (analogo dell'insulina umana ad azione intermedia).  
Codice ATC: A10AD04.

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 regolare 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

dell'insulina isofano. 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 I.

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).

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 (2,20 mg/ml)

Fenolo (1,00 mg/ml)

Glicerolo

Sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O

Zinco ossido

Acqua per preparazioni iniettabili

Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

### 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

*Penne preriempite non usate*

3 anni.

*Dopo il primo uso*

28 giorni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

*Penne preriempite non usate*

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

*Dopo il primo uso*

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

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 ghiera di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati 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, chiamato "KwikPen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 penne Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen da 3 ml.  
2 x 5 penne Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen da 3 ml.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Immediatamente prima dell'uso, la penna KwikPen deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non 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.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

### Manipolazione della penna preriempita

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/035	5 penne Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen da 3 ml
EU/1/96/007/036	2 x 5 penne Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen da 3 ml

## **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**

## **1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen, sospensione iniettabile

## **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA**

Un ml contiene 100 U (equivalenti a 3,5 mg) di insulina lispro (originato da DNA ricombinante prodotto in *E. coli*). Ogni confezione contiene 3 ml equivalenti a 300 U di insulina lispro.

Humalog BASAL è costituito da una sospensione di insulina lispro protamina.

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

## **3. FORMA FARMACEUTICA**

Sospensione iniettabile.

Humalog BASAL è una sospensione bianca, sterile.

## **4. INFORMAZIONI CLINICHE**

### **4.1 Indicazioni terapeutiche**

Humalog BASAL 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**

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

Humalog BASAL può essere somministrato insieme ad Humalog. Humalog BASAL deve essere somministrato solo mediante iniezione sottocutanea. In nessun caso Humalog BASAL deve essere somministrato per via endovenosa.

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.

Nell'effettuare l'iniezione di Humalog BASAL 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.

Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano. 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 BASAL dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Ipoglicemia.

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

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, isofano, lenta, 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.

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 coscienza, 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.

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

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.

La somministrazione di insulina lispro 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 regolare.

##### Uso di Humalog BASAL 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 BASAL. 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.

#### **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<sub>2</sub>-agonisti (così come salbutamolo, terbutalina, ritodrina).

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 BASAL con altre insuline non è stata studiata.

Il paziente deve avvertire il medico curante se utilizza altri farmaci in aggiunta ad Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

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 incinta che hanno il diabete.

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

#### **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**

L'ipoglicemia è il più frequente effetto indesiderato 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.

L'allergia locale nei pazienti è comune (da 1/100 a <1/10). 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. L'allergia sistemica che è rara (da 1/10.000 a <1/1.000), 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.

La lipodistrofia nel luogo dove viene effettuata l'iniezione non è comune (da 1/1.000 a <1/100).

## **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: analogo dell'insulina umana ad azione intermedia. Codice ATC: A10AC04.

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.

Dopo un periodo di circa 15 ore dalla sua somministrazione, Humalog BASAL ha un profilo di attività che è molto simile a quello dell'insulina isofano.

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**

Humalog BASAL ha un tempo di assorbimento prolungato, determinando una concentrazione massima di insulina circa 6 ore dopo la somministrazione. Nella valutazione del significato clinico di queste cinetiche, sarà opportuno considerare le curve di utilizzazione del glucosio.

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 (1,76 mg/ml)  
Fenolo (0,80 mg/ml)  
Glicerolo  
Sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O  
Zinco ossido  
Acqua per preparazioni iniettabili  
Acido cloridrico e sodio idrossido possono essere usati per aggiustare il pH a 7,0-7,8.

### **6.2 Incompatibilità**

La miscelazione di Humalog BASAL con le altre insuline non è stata studiata. Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di Humalog.

### **6.3 Periodo di validità**

*Penne preriempite non usate*  
2 anni.

*Dopo il primo uso*  
21 giorni.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

*Penne preriempite non usate*  
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.

*Dopo il primo uso*  
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**

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 ghiera di alluminio. Dimeticone od emulsione di silicone possono essere stati impiegati 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, chiamato "KwikPen". Gli aghi non sono inclusi nella confezione.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

5 penne Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen da 3 ml.

2 x 5 penne Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen da 3 ml.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

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

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Immediatamente prima dell'uso, la penna KwikPen deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non 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.

Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato.

### Manipolazione della penna preriempita

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

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi

## **8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/037

5 penne Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen da 3 ml.

EU/1/96/007/038

2 x 5 penne Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen da 3 ml.

## **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**

**ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E TITOLARI DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**

Nomi e indirizzi dei produttori del principio attivo biologico

Fermentazione: Eli Lilly and Company, Lilly Technology Center Building 333 and 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 France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

Cartucce e dispositivi a penna chiamati "Pen"

Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.

Cartucce e dispositivi a penna chiamati "Pen" all'infuori delle presentazioni di Humalog BASAL

Eli Lilly Italia S.p.A., Via A. Gramsci 731-733, 50019 Sesto Fiorentino, Firenze, Italia.

Dispositivi a penna chiamati "Kwik Pen"

Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.

Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

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

**B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

- **CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A - ETICETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (1 FLACONCINO)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino  
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico  $7H_2O$  e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile 1 flaconcino da 10 ml.

**5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA AVVERTENZA SPECIALE, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, i flaconcini possono essere utilizzati per un periodo fino a 28 giorni. I flaconcini in uso devono essere conservati a temperatura inferiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 FLACONCINI)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino  
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico  $7H_2O$  e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile 2 flaconcini da 10 ml.

**5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA AVVERTENZA SPECIALE, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, i flaconcini possono essere utilizzati per un periodo fino a 28 giorni. I flaconcini in uso devono essere conservati a temperatura inferiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/020

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 x 1 FLACONCINO)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino  
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico  $7H_2O$  e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 5 confezioni da 1 flaconcino da 10 ml. Da non vendersi separatamente.

**5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA AVVERTENZA SPECIALE, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, i flaconcini possono essere utilizzati per un periodo fino a 28 giorni. I flaconcini in uso devono essere conservati a temperatura inferiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/021

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino  
Insulina lispro  
Uso sottocutaneo ed endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

10 ml (3,5 mg/ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 cartucce da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in cartuccia  
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile 5 cartucce da 3 ml.

**5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.  
Se le viene abitualmente prescritto l'uso del prodotto in flaconcini da 40 U/ml, non prelevi insulina da una cartuccia da 100 U/ml usando lo stesso tipo di siringa che impiega con il flaconcino da 40 U/ml.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/004

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Per aprire, sollevare qui e tirare  
ASTUCCIO APERTO

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 cartucce da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in cartuccia  
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico  $7H_2O$  e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 cartucce da 3 ml.  
Da non vendersi separatamente.

**5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

**IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO**

Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.  
Se le viene abitualmente prescritto l'uso del prodotto in flaconcini da 40 U/ml, non prelevi insulina da una cartuccia da 100 U/ml usando lo stesso tipo di siringa che impiega con il flaconcino da 40 U/ml.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/023

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Per aprire, sollevare qui e tirare  
ASTUCCIO APERTO

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in cartuccia  
Insulina lispro  
Uso sottocutaneo ed endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 ml (3,5 mg/ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino  
25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile 1 flaconcino da 10 ml.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Rispondere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, i flaconcini possono essere utilizzati per un periodo fino a 28 giorni. I flaconcini in uso devono essere conservati a temperatura inferiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/005

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino  
25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina  
Uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

10 ml (3,5 mg/ml)

EU/1/96/007/005

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 cartucce da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia  
25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile 5 cartucce da 3 ml.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Rispondere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.  
Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/008

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Per aprire, sollevare qui e tirare  
ASTUCCIO APERTO

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog Mix25

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 cartucce da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia  
25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 cartucce da 3 ml. Da non vendersi separatamente.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

**IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO**

Rispondere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.  
Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/024

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Per aprire, sollevare qui e tirare  
ASTUCCIO APERTO

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog Mix25

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia  
25% di insulina lispro e 75% di sospensione insulina lispro protamina  
Uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 ml (3,5 mg/ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino  
50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile 1 flaconcino da 10 ml.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Rispondere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, i flaconcini possono essere utilizzati per un periodo fino a 28 giorni. I flaconcini in uso devono essere conservati a temperatura inferiore a 30°C.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/019

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino  
50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina  
Uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

10 ml (3,5 mg/ml)

EU/1/96/007/019

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 cartucce da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia  
50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile 5 cartucce da 3 ml.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Rispondere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.  
Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/006

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Per aprire, sollevare qui e tirare  
ASTUCCIO APERTO

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog Mix50

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 cartucce da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia  
50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico  $7H_2O$  e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 cartucce da 3 ml. Da non vendersi separatamente.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.  
Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/025

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Per aprire, sollevare qui e tirare  
ASTUCCIO APERTO

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog Mix50

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia  
50% di insulina lispro e 50% di sospensione insulina lispro protamina  
Uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 ml (3,5 mg/ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 cartucce da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia  
Sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile 5 cartucce da 3 ml.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.  
Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 21 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/010

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Per aprire, sollevare qui e tirare  
ASTUCCIO APERTO

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog BASAL

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 cartucce da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia  
Sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Sospensione insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 cartucce da 3 ml. Da non vendersi separatamente.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

**IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO**

Rispondere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.  
Queste cartucce devono essere usate solo con una penna da 3 ml.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso le cartucce possono essere utilizzate per un periodo fino a 21 giorni. Dopo l'introduzione nella penna, la cartuccia e la penna devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/029

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Per aprire, sollevare qui e tirare  
ASTUCCIO APERTO

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog BASAL

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia  
Sospensione insulina lispro protamina  
Uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 ml (3,5 mg/ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Pen 100 U/ml soluzione iniettabile  
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico  $7H_2O$  e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile 5 penne da 3 ml.

**5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA AVVERTENZA SPECIALE, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/015

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.  
Seguire le istruzioni di caricamento.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog Pen

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Pen 100 U/ml soluzione iniettabile  
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico  $7H_2O$  e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 penne da 3 ml. Da non vendersi separatamente.

**5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA AVVERTENZA SPECIALE, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/026

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.  
Seguire le istruzioni di caricamento.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog Pen

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Humalog Pen 100 U/ml soluzione iniettabile  
Insulina lispro  
Uso sottocutaneo ed endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 ml (3,5 mg/ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix25 100 U/ml Pen sospensione iniettabile  
25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile 5 penne da 3 ml.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Rispendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/016

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.  
Seguire le istruzioni di caricamento.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog Mix25 Pen

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix25 100 U/ml Pen sospensione iniettabile  
25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 penne da 3 ml.  
Da non vendersi separatamente.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Rispondere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/027

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.  
Seguire le istruzioni di caricamento.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog Mix25 Pen

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Humalog Mix25 100 U/ml Pen sospensione iniettabile  
25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina  
Uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 ml (3,5 mg/ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix50 100 U/ml Pen sospensione iniettabile  
50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico  $7H_2O$  e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile 5 penne da 3 ml.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/017

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.  
Seguire le istruzioni di caricamento.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog Mix50 Pen

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix50 100 U/ml Pen sospensione iniettabile  
50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 penne da 3 ml.  
Da non vendersi separatamente.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Rispondere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/028

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.  
Seguire le istruzioni di caricamento.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog Mix50 Pen

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Humalog Mix50 100 U/ml Pen sospensione iniettabile  
50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina  
Uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 ml (3,5 mg/ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog BASAL 100 U/ml Pen sospensione iniettabile  
Sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile 5 penne da 3 ml.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Rispondere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 21 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/018

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.  
Seguire le istruzioni di caricamento.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog BASAL Pen

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog BASAL 100 U/ml Pen sospensione iniettabile  
Sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 penne da 3 ml.  
Da non vendersi separatamente.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Rispondere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 21 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/030

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.  
Seguire le istruzioni di caricamento.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog BASAL Pen

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Humalog BASAL 100 U/ml Pen sospensione iniettabile  
Sospensione di insulina lispro protamina  
Uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 ml (3,5 mg/ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog 100 U/ml KwikPen soluzione iniettabile  
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico  $7H_2O$  e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile 5 penne preriempite da 3 ml.

**5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA AVVERTENZA SPECIALE, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/031

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog KwikPen

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog 100 U/ml KwikPen soluzione iniettabile  
Insulina lispro (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Insulina lispro (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico  $7H_2O$  e *m*-cresolo come conservante in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Soluzione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 penne preriempite da 3 ml. Da non venderci separatamente.

**5. MODO E VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo ed endovenoso.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRA AVVERTENZA SPECIALE, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/032

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog KwikPen

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIE DI SOMMINISTRAZIONE**

Humalog 100 U/ml KwikPen soluzione iniettabile  
Insulina lispro  
Uso sottocutaneo ed endovenoso

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 ml (3,5 mg/ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile  
25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile 5 penne preriempite da 3 ml.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Rispondere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/033

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog Mix25 KwikPen

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile  
25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 penne preriempite da 3 ml. Da non vendersi separatamente.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Rispondere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/034

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog Mix25 KwikPen

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile  
25% di insulina lispro e 75% di sospensione di insulina lispro protamina  
Uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 ml (3,5 mg/ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile  
50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile 5 penne preriempite da 3 ml.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Risospendere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/035

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog Mix50 KwikPen

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile  
50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 penne preriempite da 3 ml. Da non vendersi separatamente.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Rispondere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 28 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/036

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog Mix50 KwikPen

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile  
50% di insulina lispro e 50% di sospensione di insulina lispro protamina  
Uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 ml (3,5 mg/ml)

**6. ALTRO**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile  
Sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile 5 penne preriempite da 3 ml.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Rispondere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 21 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/037

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog BASAL KwikPen

**INFORMAZIONI DA APPORRE SULL'IMBALLAGGIO ESTERNO O, IN SUA ASSENZA, SUL CONDIZIONAMENTO PRIMARIO**

**TESTO ESTERNO DELL'ASTUCCIO (2 x 5 penne da 3 ml)**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile  
Sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante)

**2. INDICAZIONE DEL PRINCIPIO ATTIVO**

Sospensione di insulina lispro protamina (originata da DNA ricombinante) 100 U/ml (3,5 mg/ml)

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene protamina solfato, glicerolo, zinco ossido, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O e *m*-cresolo e fenolo come conservanti in acqua per preparazioni iniettabili.  
Sodio idrossido e/o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Sospensione iniettabile Parte di una confezione multipla contenente 2 confezioni da 5 penne preriempite da 3 ml. Da non vendersi separatamente.

**5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Uso sottocutaneo.

**6. AVVERTENZA SPECIALE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

**7. ALTRE AVVERTENZE SPECIALI, SE NECESSARIO**

IMPORTANTE: LEGGERE IL FOGLIO ILLUSTRATIVO ACCLUSO

Rispondere con attenzione. Vedere il foglio illustrativo accluso.

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

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

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

Una volta in uso, le penne possono essere utilizzate per un periodo fino a 21 giorni. Durante l'uso le penne devono essere conservate a temperatura inferiore a 30°C e non devono essere tenute in frigorifero.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Grootslag 1-5, 3991 RA Houten  
Paesi Bassi

**12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/96/007/038

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

Se al momento del primo impiego la chiusura appare rotta, contattare il farmacista.

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Humalog BASAL KwikPen

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONDIZIONAMENTI PRIMARI DI  
PICCOLE DIMENSIONI**

**TESTO ETICHETTA**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE**

Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile  
Sospensione di insulina lispro protamina  
Uso sottocutaneo

**2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE**

**3. DATA DI SCADENZA**

Scad. {MM/AAAA}

**4. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ**

3 ml (3,5 mg/ml)

**6. ALTRO**

**B - FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino (insulina lispro)

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Humalog e a che cosa serve
2. Prima di usare Humalog
3. Come usare Humalog
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È HUMALOG E A CHE COSA SERVE**

Humalog viene usato per la terapia del diabete. Humalog agisce più rapidamente dell'insulina umana normale, grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e dura per un periodo di tempo più breve rispetto ad un'insulina solubile (da 2 a 5 ore). Di norma deve iniettarsi Humalog entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescriverle sia l'uso di Humalog che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

L'uso di Humalog è adatto sia negli adulti che nei bambini. Humalog può essere usato nei bambini quando sia atteso un vantaggio nei confronti dell'insulina solubile, come per esempio quello del tempo di somministrazione rispetto ai pasti.

### **2. PRIMA DI USARE HUMALOG**

#### **Non usi Humalog**

- **Se ritiene che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**
- Se è allergico (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Humalog.

#### **Faccia attenzione con Humalog soprattutto**

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve

- porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
  - Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
    - E' stato malato di recente?
    - Ha problemi al fegato o ai reni?
    - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
  - Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
  - Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
  - Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

#### **Uso di Humalog con altri medicinali**

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se sta effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assume ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, beta<sub>2</sub>-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), beta-bloccanti, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), danazolo, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

#### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

### **3. COME USARE HUMALOG**

**Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta del flaconcino il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.**

Usi sempre Humalog seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

### **Dosaggio**

- Di norma, deve iniettarsi Humalog nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog sotto la cute. Deve fare una iniezione intramuscolare solo a seguito di una precisa indicazione del medico.

### **Preparazione di Humalog**

- Humalog è già disciolto in acqua, per cui non deve miscelarlo. Faccia però attenzione ad utilizzarlo **solo** se il suo aspetto è uguale a quello dell'acqua. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle solide. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

### **Iniezione di Humalog**

- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Disinfetti il tappo di gomma del flaconcino, ma non lo rimuova.
- Usi una siringa ed un ago sterili per perforare il tappo di gomma ed aspirare la quantità necessaria di Humalog che si deve iniettare. Il medico od il centro antidiabetico le indicheranno esattamente come fare. **Eviti assolutamente di condividere con altri siringhe ed aghi.**
- Si inietti il farmaco sottocute, come le è stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le è stato detto. Non ha importanza quale sito d'iniezione usa, sia questo la parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome, l'iniezione di Humalog avrà un'azione ancora più rapida rispetto all'insulina umana solubile.
- Il medico le dirà se deve miscelare Humalog con una delle insuline umane. Ad esempio, se ha bisogno di iniettarsi una miscela, aspiri nella siringa Humalog prima di aspirare l'insulina ad azione prolungata. Si inietti la miscela subito dopo averla preparata. Ripeta ogni volta esattamente le stesse operazioni. Di norma non deve miscelare Humalog con una delle insuline umane già miscelate. Non misceli mai Humalog con insuline di altri produttori o con insuline animali.
- Non deve somministrarsi Humalog per via endovenosa. Si inietti Humalog come le ha insegnato il medico o l'infermiere. Solo il medico può somministrarle Humalog per via endovenosa. Farà questo solo in circostanze particolari quali un intervento chirurgico o se è malato e i suoi livelli di glicemia sono troppo alti.

### **Impiego di Humalog in una pompa per infusione**

- Solo alcune pompe per l'infusione di insulina con marchio CE possono essere usate per somministrare insulina lispro. Prima di somministrare l'insulina lispro devono essere lette attentamente le istruzioni fornite dal produttore per stabilire l'adeguatezza o meno per quella particolare pompa. Legga e segua le istruzioni riportate nella documentazione fornita con la pompa per infusione.
- Si assicuri di usare il serbatoio ed il catetere appropriati per la sua pompa.
- Cambi il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento.
- Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di

glicemia, informi il medico e consideri la necessità di ridurre o interrompere l'infusione di insulina.

- Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se sospetta un'interruzione nel flusso di insulina, segua le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se opportuno, lo riferisca al medico.
- Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

### **Se prende più Humalog di quanto deve**

Se prende più Humalog di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Se il livello di zucchero nel sangue è basso, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo è sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

### **Se dimentica di usare Humalog**

Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

### **Se interrompe il trattamento con Humalog**

Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Humalog può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ). I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## Comuni problemi del diabete

### A. Ipoglicemia

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

### B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

### C. Malattie

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare.

**Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

## 5. COME CONSERVARE HUMALOG

Prima dell'uso conservare Humalog in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare il flaconcino in frigorifero (2°C - 8°C) o a temperatura ambiente fino a 30°C ed eliminarlo dopo 28 giorni. Non tenerlo vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog se appare colorato o contiene delle particelle solide. Deve utilizzarlo **solo** se il suo aspetto è uguale a quello dell'acqua. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### **Cosa contiene Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino**

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed è quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che è un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono *m*-cresolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O, ossido di zinco ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere aggiunti per aggiustare il pH.

### **Descrizione dell'aspetto di Humalog e contenuto della confezione**

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di soluzione iniettabile. Ogni flaconcino contiene 1.000 unità (10 millilitri). Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino è disponibile in una confezione da 1 flaconcino, da 2 flaconcini o in una confezione multipla contenente 5 confezioni da 1 flaconcino. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in flaconcino è prodotto da:

- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

**United Kingdom**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in cartuccia (insulina lispro)

#### Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog e a che cosa serve
2. Prima di usare Humalog
3. Come usare Humalog
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog
6. Altre informazioni

## 1. CHE COS'È HUMALOG E A CHE COSA SERVE

Humalog viene usato per la terapia del diabete. Humalog agisce più rapidamente dell'insulina umana normale, grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e dura per un periodo di tempo più breve rispetto ad un'insulina solubile (da 2 a 5 ore). Di norma deve iniettarsi Humalog entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescrivere sia l'uso di Humalog che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

L'uso di Humalog è adatto sia negli adulti che nei bambini. Humalog può essere usato nei bambini quando sia atteso un vantaggio nei confronti dell'insulina solubile, come per esempio quello del tempo di somministrazione rispetto ai pasti.

## 2. PRIMA DI USARE HUMALOG

#### Non usi Humalog

- **Se ritiene che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**
- Se è allergico (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Humalog.

#### Faccia attenzione con Humalog soprattutto

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve

- porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
  - Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
    - E' stato malato di recente?
    - Ha problemi al fegato o ai reni?
    - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
  - Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
  - Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
  - Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).
  - Se le viene abitualmente prescritto l'uso del prodotto in flaconcini da 40 U/ml, non prelevi insulina da una cartuccia da 100 U/ml usando lo stesso tipo di siringa che impiega con il flaconcino da 40 U/ml.

#### **Uso di Humalog con altri medicinali**

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se sta effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assume ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, beta2-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), beta-bloccanti, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), danazolo, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

#### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

### **3. COME USARE HUMALOG**

**La cartuccia da 3 ml deve essere utilizzata solo con penne da 3 ml. Non usare con penne da 1,5 ml.**

**Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della cartuccia il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.**

Usi sempre Humalog seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

#### **Dosaggio**

- Di norma, deve iniettarsi Humalog nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog sotto la cute. Deve fare una iniezione intramuscolare solo a seguito di una precisa indicazione del medico.

#### **Preparazione di Humalog**

- Humalog è già disciolto in acqua, per cui non deve miscelarlo. Faccia però attenzione ad utilizzarlo **solo** se il suo aspetto è uguale a quello dell'acqua. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle solide. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

#### **Preparazione della penna**

- Per prima cosa, si lavi le mani. Disinfetti la membrana di gomma della cartuccia.
- **Deve usare Humalog cartucce solo con penne compatibili con marchio CE. Si assicuri che le parole Humalog o Lilly cartucce siano menzionate nel foglio illustrativo che si accompagna alla sua penna. La cartuccia da 3 ml può essere usata solo con la penna da 3 ml.**
- Segua le istruzioni accluse alla penna. Metta la cartuccia nella penna.
- Predisponga la dose a 1 o 2 unità. Quindi tenga la penna con l'ago inserito rivolto verso l'alto e dia dei colpetti sul lato della penna in modo da provocare la fuoriuscita di bolle d'aria. Con la penna ancora rivolta verso l'alto, prema il pulsante di iniezione fino a quando dall'ago non esce una goccia di Humalog. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

#### **Iniezione di Humalog**

- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le è stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le è stato detto. Non ha importanza quale sito d'iniezione usa, sia questo la parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome, l'iniezione di Humalog avrà un'azione ancora più rapida rispetto all'insulina umana solubile.
- Non deve somministrarsi Humalog per via endovenosa. Si inietti Humalog come le ha insegnato il medico o l'infermiere. Solo il medico può somministrarle Humalog per via endovenosa. Farà questo solo in circostanze particolari quali un intervento chirurgico o se è malato e i suoi livelli di glicemia sono troppo alti.

#### **Dopo l'iniezione**

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere Humalog sterile, di evitare una fuoriuscita

del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivida con altri i suoi aghi.** Non condivida con altri la sua penna. Riposizioni il cappuccio sulla penna.

### **Iniezioni successive**

- Lasci la cartuccia nella penna. Prima di ogni successiva iniezione, selezioni 1 o 2 unità e prema, attivandolo, il meccanismo di iniezione tenendo la penna rivolta verso l'alto fino a provocare la fuoriuscita dall'ago di una goccia di Humalog. Può valutare quanto Humalog è rimasto nella cartuccia osservandone il livello sul lato di essa. La distanza tra ogni linea corrisponde circa a 20 unità. Se non ne è rimasta abbastanza per la dose successiva, cambi la cartuccia.

**Non misceli nessun'altra insulina in Humalog cartuccia. Una volta che la cartuccia è vuota, non la riutilizzi.**

### **Impiego di Humalog in una pompa per infusione**

- Solo alcune pompe per l'infusione di insulina con marchio CE possono essere usate per somministrare insulina lispro. Prima di somministrare l'insulina lispro devono essere lette attentamente le istruzioni fornite dal produttore per stabilire l'adeguatezza o meno per quella particolare pompa. Legga e segua le istruzioni riportate nella documentazione fornita con la pompa per infusione.
- Si assicuri di usare il serbatoio ed il catetere appropriati per la sua pompa.
- Cambi il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento.
- Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informi il medico e consideri la necessità di ridurre o interrompere l'infusione di insulina.
- Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se sospetta un'interruzione nel flusso di insulina, segua le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se opportuno, lo riferisca al medico.
- Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

### **Se prende più Humalog di quanto deve**

Se prende più Humalog di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Se il livello di zucchero nel sangue è basso, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo è sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

### **Se dimentica di usare Humalog**

Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o le cartucce o che queste risultino danneggiate.

- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

### **Se interrompe il trattamento con Humalog**

Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Humalog può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ). I sintomi sono:

- |                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| • eruzione cutanea in tutto il corpo | • abbassamento della pressione arteriosa |
| • respirazione difficoltosa          | • battito cardiaco accelerato            |
| • dispnea                            | • sudorazione                            |

Se ritiene che Humalog le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

### **Comuni problemi del diabete**

#### **A. Ipoglicemia**

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- |                           |                               |
|---------------------------|-------------------------------|
| • stanchezza              | • battito cardiaco accelerato |
| • nervosismo o agitazione | • malessere                   |
| • mal di testa            | • sudore freddo               |

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

## B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

## C. Malattie

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare.

**Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

## 5. COME CONSERVARE HUMALOG

Prima dell'uso conservare Humalog in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare la cartuccia a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 28 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole. Non conservi in frigorifero la penna o le cartucce che sta usando. La penna contenente la cartuccia non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog se appare colorato o contiene delle particelle solide. Deve utilizzarlo **solo** se il suo aspetto è uguale a quello dell'acqua. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in cartuccia

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed è quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che è un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono *m*-cresolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O, ossido di zinco ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere aggiunti per aggiustare il pH.

**Descrizione dell'aspetto di Humalog e contenuto della confezione**

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di soluzione iniettabile. Ogni cartuccia contiene 300 unità (3 millilitri). Le cartucce sono disponibili in una confezione da 5 cartucce o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Humalog 100 U/ml soluzione iniettabile in cartuccia é prodotto da:

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

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

**United Kingdom**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino (insulina lispro)

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Humalog Mix25 e a che cosa serve
2. Prima di usare Humalog Mix25
3. Come usare Humalog Mix25
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog Mix25
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'È HUMALOG MIX25 E A CHE COSA SERVE**

Humalog Mix25 viene usato per la terapia del diabete. Humalog Mix25 è una sospensione premiscelata. Il principio attivo in esso contenuto è l'insulina lispro. Il 25% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è disciolto in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 75% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix25 sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog Mix25 agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina solubile. Di norma deve iniettarsi Humalog Mix25 entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescrivere sia l'uso di Humalog Mix25 che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

#### **2. PRIMA DI USARE HUMALOG MIX25**

##### **Non usi Humalog Mix25**

- **Se ritiene che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**
- Se è allergico (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Humalog Mix25.

##### **Faccia attenzione con Humalog Mix25 soprattutto**

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve

- porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
  - Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
    - E' stato malato di recente?
    - Ha problemi al fegato o ai reni?
    - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
  - Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
  - Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
  - Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

#### **Uso di Humalog Mix25 con altri medicinali**

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se sta effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assume ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, beta<sub>2</sub>-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), beta-bloccanti, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), danazolo, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

#### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

### **3. COME USARE HUMALOG MIX25**

**Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta del flaconcino il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog Mix25 corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.**

Usi sempre Humalog Mix25 seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

### **Dosaggio**

- Di norma, deve iniettarsi Humalog Mix25 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog Mix25 sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

### **Preparazione di Humalog Mix25**

- 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. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose. I flaconcini devono essere esaminati frequentemente e non devono essere utilizzati se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino, che conferiscono ad esso un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

### **Iniezione di Humalog Mix25**

- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Disinfetti il tappo di gomma del flaconcino, ma non lo rimuova.
- Usi una siringa ed un ago sterili per perforare il tappo di gomma ed aspirare la quantità necessaria di Humalog Mix25 che si deve iniettare. Il medico od il centro antidiabetico le indicheranno esattamente come fare. **Eviti assolutamente di condividere con altri siringhe ed aghi.**
- Si inietti il farmaco sottocute, come le è stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le è stato detto.

### **Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve**

Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Se il livello di zucchero nel sangue è basso, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo è sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

### **Se dimentica di usare Humalog Mix25**

Se prende meno Humalog Mix25 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 “Possibili effetti indesiderati”).

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog Mix25.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

#### **Se interrompe il trattamento con Humalog Mix25**

Se prende meno Humalog Mix25 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Humalog Mix25 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ). I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog Mix25 le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

### **Comuni problemi del diabete**

#### **A. Ipoglicemia**

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog Mix25 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- battito cardiaco accelerato

- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

### **B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica**

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

### **C. Malattie**

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare.

**Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

## **5. COME CONSERVARE HUMALOG MIX25**

Prima dell'uso conservare Humalog Mix25 in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare il flaconcino in frigorifero (2°C - 8°C) o a temperatura ambiente fino a 30°C ed eliminarlo dopo 28 giorni. Non tenerlo vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog Mix25 dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog Mix25 se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino, che conferiscono ad esso un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino**

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed è quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che è un ormone naturale prodotto dal pancreas.

- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**Descrizione dell'aspetto di Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino e contenuto della confezione**

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. Il 25% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è disciolto in acqua. Il 75% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni flaconcino contiene 1.000 unità (10 millilitri). Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino è disponibile in una confezione da 1 flaconcino.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino é prodotto da:

- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog Mix25, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

**United Kingdom**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia (insulina lispro)

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Humalog Mix25 e a che cosa serve
2. Prima di usare Humalog Mix25
3. Come usare Humalog Mix25
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog Mix25
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'È HUMALOG MIX25 E A CHE COSA SERVE**

Humalog Mix25 viene usato per la terapia del diabete. Humalog Mix25 è una sospensione premiscelata. Il principio attivo in esso contenuto è l'insulina lispro. Il 25% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è disciolto in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 75% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix25 sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog Mix25 agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina solubile. Di norma deve iniettarsi Humalog Mix25 entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescrivere sia l'uso di Humalog Mix25 che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

#### **2. PRIMA DI USARE HUMALOG MIX25**

##### **Non usi Humalog Mix25**

- **Se ritiene che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**
- Se è allergico (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Humalog Mix25.

##### **Faccia attenzione con Humalog Mix25 soprattutto**

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve

- porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
  - Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
    - E' stato malato di recente?
    - Ha problemi al fegato o ai reni?
    - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
  - Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
  - Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
  - Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

#### **Uso di Humalog Mix25 con altri medicinali**

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se sta effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assume ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, beta<sub>2</sub>-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), beta-bloccanti, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), danazolo, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

#### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

### **3. COME USARE HUMALOG MIX25**

**La cartuccia da 3 ml deve essere utilizzata solo con penne da 3 ml. Non usare con penne da 1,5 ml.**

**Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della cartuccia il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog Mix25 corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.**

Usi sempre Humalog Mix25 seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

### **Dosaggio**

- Di norma, deve iniettarsi Humalog Mix25 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog Mix25 sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

### **Preparazione di Humalog Mix25**

- Immediatamente prima dell'uso, le cartucce contenenti Humalog Mix25 devono essere ruotate 10 volte tra i palmi delle mani e capovolte di 180° per 10 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. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

### **Preparazione della penna**

- Per prima cosa, si lavi le mani. Disinfetti la membrana di gomma della cartuccia.
- **Deve usare Humalog Mix25 cartucce solo con penne compatibili con marchio CE. Si assicuri che le parole Humalog o Lilly cartucce siano menzionate nel foglio illustrativo che si accompagna alla sua penna. La cartuccia da 3 ml può essere usata solo con la penna da 3 ml.**
- Segua le istruzioni accluse alla penna. Metta la cartuccia nella penna.
- Predisponga la dose a 1 o 2 unità. Quindi tenga la penna con l'ago inserito rivolto verso l'alto e dia dei colpetti sul lato della penna in modo da provocare la fuoriuscita di bolle d'aria. Con la penna ancora rivolta verso l'alto, prema il pulsante di iniezione fino a quando dall'ago non esce una goccia di Humalog Mix25. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

### **Iniezione di Humalog Mix25**

- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le è stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le è stato detto.

### **Dopo l'iniezione**

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere Humalog Mix25 sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivida con altri i suoi aghi. Non condivida con altri la sua penna.** Riposizioni il cappuccio sulla penna.

### **Iniezioni successive**

- Lasci la cartuccia nella penna. Prima di ogni successiva iniezione, selezioni 1 o 2 unità e prema, attivandolo, il meccanismo di iniezione tenendo la penna rivolta verso l'alto fino a provocare la fuoriuscita dall'ago di una goccia di Humalog Mix25. Può valutare quanto Humalog è rimasto nella cartuccia osservandone il livello sul lato di essa. La distanza tra ogni linea corrisponde circa a 20 unità. Se non ne è rimasta abbastanza per la dose successiva, cambi la cartuccia.

**Non misceli nessun'altra insulina in Humalog Mix25 cartuccia. Una volta che la cartuccia è vuota, non la riutilizzi.**

### **Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve**

Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Se il livello di zucchero nel sangue è basso, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo è sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi.

Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

### **Se dimentica di usare Humalog Mix25**

Se prende meno Humalog Mix25 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipotglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog Mix25, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o le cartucce o che queste risultino danneggiate.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

### **Se interrompe il trattamento con Humalog Mix25**

Se prende meno Humalog Mix25 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Humalog Mix25 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ). I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- abbassamento della pressione arteriosa
- respirazione difficoltosa
- battito cardiaco accelerato
- dispnea
- sudorazione

Se ritiene che Humalog Mix25 le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## Comuni problemi del diabete

### A. Ipoglicemia

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog Mix25 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- battito cardiaco accelerato
- nervosismo o agitazione
- malessere
- mal di testa
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

### B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- inappetenza
- arrossamento del viso
- alito dall'odore di frutta
- sete
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

### **C. Malattie**

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

### **5. COME CONSERVARE HUMALOG MIX25**

Prima dell'uso conservare Humalog Mix25 in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare la cartuccia a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 28 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole. Non conservi in frigorifero la penna o le cartucce che sta usando. La penna contenente la cartuccia non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog Mix25 dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog Mix25 se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. ALTRE INFORMAZIONI**

#### **Cosa contiene Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia**

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". È una forma modificata di insulina umana, ed è quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che è un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

#### **Descrizione dell'aspetto di Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia e contenuto della confezione**

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. Il 25% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è disciolto in acqua. Il 75% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni cartuccia contiene 300 unità (3 millilitri). Le cartucce sono disponibili in una confezione da 5 cartucce o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 cartucce. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Humalog Mix25 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia è prodotto da:

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

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog Mix25, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Latvija**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**United Kingdom**

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino (insulina lispro)

#### Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog Mix50 e a che cosa serve
2. Prima di usare Humalog Mix50
3. Come usare Humalog Mix50
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog Mix50
6. Altre informazioni

### 1. CHE COS'È HUMALOG MIX50 E A CHE COSA SERVE

Humalog Mix50 viene usato per la terapia del diabete. Humalog Mix50 è una sospensione premiscelata. Il principio attivo in esso contenuto è l'insulina lispro. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è disciolto in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix50 sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog Mix50 agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina solubile. Di norma deve iniettarsi Humalog Mix50 entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescrivere sia l'uso di Humalog Mix50 che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

### 2. PRIMA DI USARE HUMALOG MIX50

#### Non usi Humalog Mix50

- **Se ritiene che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**
- Se è allergico (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Humalog Mix50.

#### Faccia attenzione con Humalog Mix50 soprattutto

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve

- porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
  - Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
    - E' stato malato di recente?
    - Ha problemi al fegato o ai reni?
    - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
  - Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
  - Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
  - Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

#### **Uso di Humalog Mix50 con altri medicinali**

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se sta effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assume ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, beta<sub>2</sub>-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), beta-bloccanti, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), danazolo, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

#### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

### **3. COME USARE HUMALOG MIX50**

**Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta del flaconcino il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog Mix50 corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.**

Usi sempre Humalog Mix50 seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

### **Dosaggio**

- Di norma, deve iniettarsi Humalog Mix50 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog Mix50 sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

### **Preparazione di Humalog Mix50**

- Prima dell'uso, i flaconcini contenenti Humalog Mix50 devono essere ruotati tra i palmi delle mani per riportare l'insulina in sospensione fino a che essa appare uniformemente torbida o lattescente. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può compromettere la corretta misurazione della dose. I flaconcini devono essere esaminati frequentemente e non devono essere utilizzati se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino, che conferiscono ad esso un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

### **Iniezione di Humalog Mix50**

- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Disinfetti il tappo di gomma del flaconcino, ma non lo rimuova.
- Usi una siringa ed un ago sterili per perforare il tappo di gomma ed aspirare la quantità necessaria di Humalog Mix50 che si deve iniettare. Il medico od il centro antidiabetico le indicheranno esattamente come fare. **Eviti assolutamente di condividere con altri siringhe ed aghi.**
- Si inietti il farmaco sottocute, come le è stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le è stato detto.

### **Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve**

Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Se il livello di zucchero nel sangue è basso, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo è sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

### **Se dimentica di usare Humalog Mix50**

Se prende meno Humalog Mix50 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 “Possibili effetti indesiderati”).

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog Mix50.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

#### **Se interrompe il trattamento con Humalog Mix50**

Se prende meno Humalog Mix50 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Humalog Mix50 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ). I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog Mix50 le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

### **Comuni problemi del diabete**

#### **A. Ipoglicemia**

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog Mix50 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- battito cardiaco accelerato

- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

### **B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica**

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

### **C. Malattie**

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare.

**Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

## **5. COME CONSERVARE HUMALOG MIX50**

Prima dell'uso conservare Humalog Mix50 in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare il flaconcino in frigorifero (2°C - 8°C) o a temperatura ambiente fino a 30°C ed eliminarlo dopo 28 giorni. Non tenerlo vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog Mix50 dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog Mix50 se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti del flaconcino, che conferiscono ad esso un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino**

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed è quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che è un ormone naturale prodotto dal pancreas.

- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

**Descrizione dell'aspetto di Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino e contenuto della confezione**

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è disciolto in acqua. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni flaconcino contiene 1.000 unità (10 millilitri). Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino è disponibile in una confezione da 1 flaconcino.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in flaconcino é prodotto da:

- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog Mix50, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

**United Kingdom**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia (insulina lispro)

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Humalog Mix50 e a che cosa serve
2. Prima di usare Humalog Mix50
3. Come usare Humalog Mix50
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog Mix50
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'È HUMALOG MIX50 E A CHE COSA SERVE**

Humalog Mix50 viene usato per la terapia del diabete. Humalog Mix50 è una sospensione premiscelata. Il principio attivo in esso contenuto è l'insulina lispro. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è disciolto in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix50 sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog Mix50 agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina solubile. Di norma deve iniettarsi Humalog Mix50 entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescrivere sia l'uso di Humalog Mix50 che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

#### **2. PRIMA DI USARE HUMALOG MIX50**

##### **Non usi Humalog Mix50**

- **Se ritiene che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**
- Se è allergico (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Humalog Mix50.

##### **Faccia attenzione con Humalog Mix50 soprattutto**

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel

sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

#### **Uso di Humalog Mix50 con altri medicinali**

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se sta effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assume ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, beta<sub>2</sub>-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), beta-bloccanti, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), danazolo, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

#### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

### **3. COME USARE HUMALOG MIX50**

**La cartuccia da 3 ml deve essere utilizzata solo con penne da 3 ml. Non usare con penne da 1,5 ml.**

**Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della cartuccia il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog Mix50 corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.**

Usi sempre Humalog Mix50 seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

### **Dosaggio**

- Di norma, deve iniettarsi Humalog Mix50 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog Mix50 sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

### **Preparazione di Humalog Mix50**

- Immediatamente prima dell'uso, le cartucce contenenti Humalog Mix50 devono essere ruotate 10 volte tra i palmi delle mani e capovolte di 180° per 10 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. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

### **Preparazione della penna**

- Per prima cosa, si lavi le mani. Disinfetti la membrana di gomma della cartuccia.
- **Deve usare Humalog Mix50 cartucce solo con penne compatibili con marchio CE. Si assicuri che le parole Humalog o Lilly cartucce siano menzionate nel foglio illustrativo che si accompagna alla sua penna. La cartuccia da 3 ml può essere usata solo con la penna da 3 ml.**
- Segua le istruzioni accluse alla penna. Metta la cartuccia nella penna.
- Predisponga la dose a 1 o 2 unità. Quindi tenga la penna con l'ago inserito rivolto verso l'alto e dia dei colpetti sul lato della penna in modo da provocare la fuoriuscita di bolle d'aria. Con la penna ancora rivolta verso l'alto, prema il pulsante di iniezione fino a quando dall'ago non esce una goccia di Humalog Mix50. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

### **Iniezione di Humalog Mix50**

- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le è stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le è stato detto.

### **Dopo l'iniezione**

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere Humalog Mix50 sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivida con altri i suoi aghi. Non condivida con altri la sua penna.** Riposizioni il cappuccio sulla penna.

### **Iniezioni successive**

- Lasci la cartuccia nella penna. Prima di ogni successiva iniezione, selezioni 1 o 2 unità e prema, attivandolo, il meccanismo di iniezione tenendo la penna rivolta verso l'alto fino a provocare la fuoriuscita dall'ago di una goccia di Humalog Mix50. Può valutare quanto Humalog è rimasto nella cartuccia osservandone il livello sul lato di essa. La distanza tra ogni linea corrisponde circa a 20 unità. Se non ne è rimasta abbastanza per la dose successiva, cambi la cartuccia.

**Non misceli nessun'altra insulina in Humalog Mix50 cartuccia. Una volta che la cartuccia è vuota, non la riutilizzi.**

### **Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve**

Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Se il livello di zucchero nel sangue è basso, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo è sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi.

Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

### **Se dimentica di usare Humalog Mix50**

Se prende meno Humalog Mix50 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipotglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog Mix50, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o le cartucce o che queste risultino danneggiate.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

### **Se interrompe il trattamento con Humalog Mix50**

Se prende meno Humalog Mix50 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Humalog Mix50 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ). I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog Mix50 le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## Comuni problemi del diabete

### A. Ipoglicemia

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog Mix50 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

### B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

### **C. Malattie**

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare. **Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

## **5. COME CONSERVARE HUMALOG MIX50**

Prima dell'uso conservare Humalog Mix50 in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare la cartuccia a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 28 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole. Non conservi in frigorifero la penna o le cartucce che sta usando. La penna contenente la cartuccia non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog Mix50 dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog Mix50 se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia**

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed è quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che è un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

### **Descrizione dell'aspetto di Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia e contenuto della confezione**

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è disciolto in acqua. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni cartuccia contiene 300 unità (3 millilitri). Le cartucce sono disponibili in una confezione da 5 cartucce o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Humalog Mix50 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia è prodotto da:

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

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog Mix50, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

**United Kingdom**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia (insulina lispro)

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Humalog BASAL e a che cosa serve
2. Prima di usare Humalog BASAL
3. Come usare Humalog BASAL
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog BASAL
6. Altre informazioni

#### **1. CHE COS'È HUMALOG BASAL E A CHE COSA SERVE**

Humalog BASAL viene usato per la terapia del diabete. Il principio attivo in esso contenuto è l'insulina lispro. L'insulina lispro contenuta in Humalog BASAL è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog BASAL sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog BASAL ha un tempo di azione prolungato rispetto all'insulina solubile.

Il medico può prescrivere sia l'uso di Humalog BASAL così come quello di un'insulina ad azione rapida. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

#### **2. PRIMA DI USARE HUMALOG BASAL**

##### **Non usi Humalog BASAL**

- **Se ritiene che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**
- Se è allergico (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Humalog BASAL.

##### **Faccia attenzione con Humalog BASAL soprattutto**

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano

- meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
    - E' stato malato di recente?
    - Ha problemi al fegato o ai reni?
    - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
  - Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
  - Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
  - Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

### **Uso di Humalog BASAL con altri medicinali**

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se sta effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assume ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, beta<sub>2</sub>-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), beta-bloccanti, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), danazolo, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

### **Gravidanza e allattamento**

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

## **3. COME USARE HUMALOG BASAL**

**La cartuccia da 3 ml deve essere utilizzata solo con penne da 3 ml. Non usare con penne da 1,5 ml.**

**Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della cartuccia il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog BASAL corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.**

Usi sempre Humalog BASAL seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

## Dosaggio

- Di norma, deve iniettarsi Humalog BASAL come l'insulina isofano. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog BASAL sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog BASAL deve essere somministrato per via endovenosa.

## Preparazione di Humalog BASAL

- Immediatamente prima dell'uso, le cartucce contenenti Humalog BASAL devono essere ruotate 10 volte tra i palmi delle mani e capovolte di 180° per 10 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. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

## Preparazione della penna

- Per prima cosa, si lavi le mani. Disinfetti la membrana di gomma della cartuccia.
- **Deve usare Humalog BASAL cartucce solo con penne compatibili con marchio CE. Si assicuri che le parole Humalog o Lilly cartucce siano menzionate nel foglio illustrativo che si accompagna alla sua penna. La cartuccia da 3 ml può essere usata solo con la penna da 3 ml.**
- Segua le istruzioni accluse alla penna. Metta la cartuccia nella penna.
- Predisponga la dose a 1 o 2 unità. Quindi tenga la penna con l'ago inserito rivolto verso l'alto e dia dei colpetti sul lato della penna in modo da provocare la fuoriuscita di bolle d'aria. Con la penna ancora rivolta verso l'alto, prema il pulsante di iniezione fino a quando dall'ago non esce una goccia di Humalog BASAL. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

## Iniezione di Humalog BASAL

- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le è stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le è stato detto.

## Dopo l'iniezione

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere Humalog BASAL sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivida con altri i suoi aghi. Non condivida con altri la sua penna.** Riposizioni il cappuccio sulla penna.

## Iniezioni successive

- Lasci la cartuccia nella penna. Prima di ogni successiva iniezione, selezioni 1 o 2 unità e prema, attivandolo, il meccanismo di iniezione tenendo la penna rivolta verso l'alto fino a provocare la

fuoriuscita dall'ago di una goccia di Humalog BASAL. Può valutare quanto Humalog è rimasto nella cartuccia osservandone il livello sul lato di essa. La distanza tra ogni linea corrisponde circa a 20 unità. Se non ne è rimasta abbastanza per la dose successiva, cambi la cartuccia.

**Non misceli nessun'altra insulina in Humalog BASAL cartuccia. Una volta che la cartuccia è vuota, non la riutilizzi.**

**Se prende più Humalog BASAL di quanto deve**

Se prende più Humalog BASAL di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Se il livello di zucchero nel sangue è basso, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo è sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi.

Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

**Se dimentica di usare Humalog BASAL**

Se prende meno Humalog BASAL di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipotipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o ipertipoglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog BASAL, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o le cartucce o che queste risultino danneggiate.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

**Se interrompe il trattamento con Humalog BASAL**

Se prende meno Humalog BASAL di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

#### **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Humalog BASAL può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ). I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog BASAL le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## Comuni problemi del diabete

### A. Ipoglicemia

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog BASAL o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

### B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

### C. Malattie

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare.

**Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

## 5. COME CONSERVARE HUMALOG BASAL

Prima dell'uso conservare Humalog BASAL in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare la cartuccia a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 21 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole. Non conservi in frigorifero la penna o le cartucce che sta usando. La penna contenente la cartuccia non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog BASAL dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog BASAL se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia**

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed è quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che è un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

### **Descrizione dell'aspetto di Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia e contenuto della confezione**

Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. L'insulina lispro contenuta in Humalog BASAL è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni cartuccia contiene 300 unità (3 millilitri). Le cartucce sono disponibili in una confezione da 5 cartucce o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Humalog BASAL 100 U/ml sospensione iniettabile in cartuccia è prodotto da:

- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog BASAL, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

**United Kingdom**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Humalog Pen 100 U/ml soluzione iniettabile (insulina lispro)

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Humalog Pen e a che cosa serve
2. Prima di usare Humalog Pen
3. Come usare Humalog Pen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog Pen
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È HUMALOG PEN E A CHE COSA SERVE**

Humalog Pen viene usato per la terapia del diabete. Esso agisce più rapidamente dell'insulina umana normale, grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e dura per un periodo di tempo più breve rispetto ad un'insulina solubile (da 2 a 5 ore). Di norma deve iniettarsi Humalog entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescrivere sia l'uso di Humalog Pen che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

L'uso di Humalog è adatto sia negli adulti che nei bambini. Humalog può essere usato nei bambini quando sia atteso un vantaggio nei confronti dell'insulina solubile, come per esempio quello del tempo di somministrazione rispetto ai pasti.

### **2. PRIMA DI USARE HUMALOG PEN**

#### **Non usi Humalog Pen**

- **Se ritiene che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**
- Se è allergico (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Humalog Pen.

#### **Faccia attenzione con Humalog Pen soprattutto**

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel

sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

#### **Uso di Humalog Pen con altri medicinali**

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se sta effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assume ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, beta<sub>2</sub>-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), beta-bloccanti, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), danazolo, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

#### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

### **3. COME USARE HUMALOG PEN**

**Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della penna preriempita il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog Pen corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.**

Usi sempre Humalog Pen seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

### **Dosaggio**

- Di norma, deve iniettarsi Humalog nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog sotto la cute. Deve fare una iniezione intramuscolare solo a seguito di una precisa indicazione del medico.

### **Preparazione di Humalog Pen**

- Humalog è già disciolto in acqua, per cui non deve miscelarlo. Faccia però attenzione ad utilizzarlo **solo** se il suo aspetto è uguale a quello dell'acqua. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle solide. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

### **Preparazione della penna (consulti il manuale di istruzioni per l'uso)**

- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Legga le istruzioni su come usare la sua penna per insulina preriempita e le segua scrupolosamente. Di seguito sono riportati alcuni punti importanti.
- Usi sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).
- Carichi la sua penna ogni volta prima dell'uso. Questo consente di controllare che fuoriesca l'insulina e di eliminare eventuali bolle d'aria dalla penna. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

### **Iniezione di Humalog Pen**

- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le è stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le è stato detto. Non ha importanza quale sito d'iniezione usa, sia questo la parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome, l'iniezione di Humalog avrà un'azione ancora più rapida rispetto all'insulina umana solubile.
- Non deve somministrarsi Humalog per via endovenosa. Si inietti Humalog come le ha insegnato il medico o l'infermiere. Solo il medico può somministrarle Humalog per via endovenosa. Farà questo solo in circostanze particolari quali un intervento chirurgico o se è malato e i suoi livelli di glicemia sono troppo alti.

### **Dopo l'iniezione**

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere l'insulina sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivide con altri i suoi aghi.** Non condivide con altri la sua penna. Riposizioni il cappuccio sulla penna.

### **Iniezioni successive**

- Ogni volta che usa una penna deve utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, elimini eventuali bolle d'aria. Può accertarsi di quanta insulina è rimasta nella penna tenendo questa in

posizione verticale, con l'ago rivolto verso l'alto. La graduazione sulla cartuccia indicherà approssimativamente le unità residue.

- Non misceli altre insuline nella sua penna. Una volta che la penna è vuota, non la riutilizzi. Per favore se ne sbarazzi con oculatezza. Il farmacista, o il personale del centro antidiabetico le diranno come fare.

### **Impiego di Humalog in una pompa per infusione**

- Solo alcune pompe per l'infusione di insulina con marchio CE possono essere usate per somministrare insulina lispro. Prima di somministrare l'insulina lispro devono essere lette attentamente le istruzioni fornite dal produttore per stabilire l'adeguatezza o meno per quella particolare pompa. Legga e segua le istruzioni riportate nella documentazione fornita con la pompa per infusione.
- Si assicuri di usare il serbatoio ed il catetere appropriati per la sua pompa.
- Cambi il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento.
- Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informi il medico e consideri la necessità di ridurre o interrompere l'infusione di insulina.
- Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se sospetta un'interruzione nel flusso di insulina, segua le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se opportuno, lo riferisca al medico.
- Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

### **Se prende più Humalog di quanto deve**

Se prende più Humalog di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Se il livello di zucchero nel sangue è basso, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo è sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

### **Se dimentica di usare Humalog**

Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipotipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o ipertipoglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda Humalog Pen o che questa risulti danneggiata.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

### **Se interrompe il trattamento con Humalog**

Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Humalog può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ). I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### Comuni problemi del diabete

##### A. Ipoglicemia

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

##### B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

### C. Malattie

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare.

**Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

## 5. COME CONSERVARE HUMALOG PEN

Prima dell'uso conservare Humalog Pen in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare Humalog Pen a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 28 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole. Non conservi in frigorifero la penna preriempita che sta usando. La penna preriempita non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog Pen dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog Pen se la soluzione appare colorata o contiene delle particelle solide. Deve utilizzarlo **solo** se il suo aspetto è uguale a quello dell'acqua. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Humalog Pen 100 U/ml soluzione iniettabile

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed è quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che è un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono *m*-cresolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O, ossido di zinco ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere aggiunti per aggiustare il pH.

### Descrizione dell'aspetto di Humalog Pen e contenuto della confezione

Humalog Pen 100 U/ml soluzione iniettabile è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di soluzione iniettabile. Ogni Humalog Pen contiene 300 unità (3 millilitri). Humalog Pen è disponibile in una confezione da 5 penne preriempite o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Humalog contenuto nella penna preriempita è lo stesso prodotto contenuto in Humalog cartucce. Nella penna è già presente la cartuccia. Quando la penna preriempita è vuota, non può riutilizzarla.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Humalog Pen 100 U/ml soluzione iniettabile é prodotto da:

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

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog Pen, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

**United Kingdom**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

**MANUALE DI ISTRUZIONI PER L'USO**

Il testo del manuale di istruzioni per l'uso viene riportato più avanti.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Humalog Mix25 100 U/ml Pen sospensione iniettabile (insulina lispro)

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Humalog Mix25 Pen e a che cosa serve
2. Prima di usare Humalog Mix25 Pen
3. Come usare Humalog Mix25 Pen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog Mix25 Pen
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È HUMALOG MIX25 PEN E A CHE COSA SERVE**

Humalog Mix25 Pen viene usato per la terapia del diabete. Esso è una sospensione premiscelata. Il principio attivo in esso contenuto è l'insulina lispro. Il 25% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 Pen è disciolta in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 75% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 Pen è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix25 sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog Mix25 agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina solubile. Di norma deve iniettarsi Humalog Mix25 entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescrivere sia l'uso di Humalog Mix25 Pen che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

### **2. PRIMA DI USARE HUMALOG MIX25 PEN**

#### **Non usi Humalog Mix25 Pen**

- **Se ritiene che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**
- Se è allergico (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Humalog Mix25 Pen.

#### **Faccia attenzione con Humalog Mix25 Pen soprattutto**

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve

- porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
  - Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
    - E' stato malato di recente?
    - Ha problemi al fegato o ai reni?
    - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
  - Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
  - Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
  - Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

#### **Uso di Humalog Mix25 Pen con altri medicinali**

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se sta effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assume ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, beta<sub>2</sub>-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), beta-bloccanti, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), danazolo, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

#### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

### **3. COME USARE HUMALOG MIX25 PEN**

**Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della penna preriempita il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog Mix25 Pen corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.**

Usi sempre Humalog Mix25 Pen seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

### **Dosaggio**

- Di norma, deve iniettarsi Humalog Mix25 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog Mix25 sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

### **Preparazione di Humalog Mix25 Pen**

- Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripeta 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. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

### **Preparazione della penna (consulti il manuale di istruzioni per l'uso)**

- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Legga le istruzioni su come usare la sua penna per insulina preriempita e le segua scrupolosamente. Di seguito sono riportati alcuni punti importanti.
- Usi sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).
- Carichi la sua penna ogni volta prima dell'uso. Questo consente di controllare che fuoriesca l'insulina e di eliminare eventuali bolle d'aria dalla penna. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

### **Iniezione di Humalog Mix25**

- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le è stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le è stato detto.

### **Dopo l'iniezione**

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere l'insulina sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivide con altri i suoi aghi.** Non condivide con altri la sua penna. Riposizioni il cappuccio sulla penna.

### **Iniezioni successive**

- Ogni volta che usa una penna deve utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, elimini eventuali bolle d'aria. Può accertarsi di quanta insulina è rimasta tenendo la penna in posizione

verticale, con l'ago rivolto verso il basso. La graduazione sulla cartuccia indicherà approssimativamente le unità residue.

- Non misceli altre insuline nella sua penna. Una volta che la penna è vuota, non la riutilizzi. Per favore se ne sbarazzi con oculatezza. Il farmacista, o il personale del centro antidiabetico le diranno come fare.

#### **Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve**

Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Se il livello di zucchero nel sangue è basso, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo è sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi.

Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

#### **Se dimentica di usare Humalog Mix25**

Se prende meno Humalog Mix25 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipotglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog Mix25, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o che questa risulti danneggiata.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

#### **Se interrompe il trattamento con Humalog Mix25**

Se prende meno Humalog Mix25 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Humalog Mix25 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ). I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog Mix25 le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## Comuni problemi del diabete

### A. Ipoglicemia

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog Mix25 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

### B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

### C. Malattie

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare.

**Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

## 5. COME CONSERVARE HUMALOG MIX25 PEN

Prima dell'uso conservare Humalog Mix25 Pen in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare Humalog Mix25 Pen a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 28 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole. Non conservi in frigorifero la penna preriempita che sta usando. La penna preriempita non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog Mix25 Pen dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog Mix25 Pen se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Humalog Mix25 100 U/ml Pen sospensione iniettabile**

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed è quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che è un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

### **Descrizione dell'aspetto di Humalog Mix25 100 U/ml Pen sospensione iniettabile e contenuto della confezione**

Humalog Mix25 100 U/ml Pen sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. Il 25% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è disciolto in acqua. Il 75% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni Humalog Mix25 Pen contiene 300 unità (3 millilitri). Humalog Mix25 Pen è disponibile in una confezione da 5 penne preriempite o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Humalog Mix25 contenuto nella penna è lo stesso prodotto contenuto in Humalog Mix25 cartucce. Nella penna è già presente la cartuccia. Quando la penna è vuota, non può riutilizzarla.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Humalog Mix25 100 U/ml Pen sospensione iniettabile è prodotto da:

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

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog Mix25 Pen, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

**United Kingdom**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

**MANUALE DI ISTRUZIONI PER L'USO**

Il testo del manuale di istruzioni per l'uso viene riportato più avanti.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Humalog Mix50 100 U/ml Pen sospensione iniettabile (insulina lispro)

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Humalog Mix50 Pen e a che cosa serve
2. Prima di usare Humalog Mix50 Pen
3. Come usare Humalog Mix50 Pen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog Mix50 Pen
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È HUMALOG MIX50 PEN E A CHE COSA SERVE**

Humalog Mix50 Pen viene usato per la terapia del diabete. Esso è una sospensione premiscelata. Il principio attivo in esso contenuto è l'insulina lispro. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 Pen è disciolta in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 Pen è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix50 sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog Mix50 agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina solubile. Di norma deve iniettarsi Humalog Mix50 entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescrivere sia l'uso di Humalog Mix50 Pen che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

### **2. PRIMA DI USARE HUMALOG MIX50 PEN**

#### **Non usi Humalog Mix50 Pen**

- **Se ritiene che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**
- Se è allergico (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Humalog Mix50 Pen.

#### **Faccia attenzione con Humalog Mix50 Pen soprattutto**

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel

sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

#### **Uso di Humalog Mix50 Pen con altri medicinali**

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se sta effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assume ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, beta<sub>2</sub>-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), beta-bloccanti, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), danazolo, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

#### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

### **3. COME USARE HUMALOG MIX50 PEN**

**Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della penna preriempita il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog Mix50 Pen corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.**

Usi sempre Humalog Mix50 Pen seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

### **Dosaggio**

- Di norma, deve iniettarsi Humalog Mix50 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog Mix50 sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

### **Preparazione di Humalog Mix50 Pen**

- Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripeta 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. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

### **Preparazione della penna (consulti il manuale di istruzioni per l'uso)**

- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Legga le istruzioni su come usare la sua penna per insulina preriempita e le segua scrupolosamente. Di seguito sono riportati alcuni punti importanti.
- Usi sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).
- Carichi la sua penna ogni volta prima dell'uso. Questo consente di controllare che fuoriesca l'insulina e di eliminare eventuali bolle d'aria dalla penna. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

### **Iniezione di Humalog Mix50**

- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le è stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le è stato detto.

### **Dopo l'iniezione**

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere l'insulina sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivide con altri i suoi aghi. Non condivide con altri la sua penna.** Riposizioni il cappuccio sulla penna.

### **Iniezioni successive**

- Ogni volta che usa una penna deve utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, elimini eventuali bolle d'aria. Può accertarsi di quanta insulina è rimasta tenendo la penna in posizione

verticale, con l'ago rivolto verso il basso. La graduazione sulla cartuccia indicherà approssimativamente le unità residue.

- Non misceli altre insuline nella sua penna. Una volta che la penna è vuota, non la riutilizzi. Per favore se ne sbarazzi con oculatezza. Il farmacista, o il personale del centro antidiabetico le diranno come fare.

#### **Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve**

Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Se il livello di zucchero nel sangue è basso, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo è sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi.

Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

#### **Se dimentica di usare Humalog Mix50**

Se prende meno Humalog Mix50 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipotglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog Mix50, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o che questa risulti danneggiata.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

#### **Se interrompe il trattamento con Humalog Mix50**

Se prende meno Humalog Mix50 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Humalog Mix50 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ). I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- respirazione difficoltosa
- dispnea
- abbassamento della pressione arteriosa
- battito cardiaco accelerato
- sudorazione

Se ritiene che Humalog Mix50 le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## Comuni problemi del diabete

### A. Ipoglicemia

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog Mix50 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

### B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

### C. Malattie

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare.

**Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

## 5. COME CONSERVARE HUMALOG MIX50 PEN

Prima dell'uso conservare Humalog Mix50 Pen in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare Humalog Mix50 Pen a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 28 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole. Non conservi in frigorifero la penna preriempita che sta usando. La penna preriempita non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog Mix50 Pen dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog Mix50 Pen se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### **Cosa contiene Humalog Mix50 100 U/ml Pen sospensione iniettabile**

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed è quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che è un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

### **Descrizione dell'aspetto di Humalog Mix50 100 U/ml Pen sospensione iniettabile e contenuto della confezione**

Humalog Mix50 100 U/ml Pen sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è disciolto in acqua. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni Humalog Mix50 Pen contiene 300 unità (3 millilitri). Humalog Mix50 Pen è disponibile in una confezione da 5 penne preriempite o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Humalog Mix50 contenuto nella penna è lo stesso prodotto contenuto in Humalog Mix50 cartucce. Nella penna è già presente la cartuccia. Quando la penna è vuota, non può riutilizzarla.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Humalog Mix50 100 U/ml Pen sospensione iniettabile è prodotto da:

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

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog Mix50 Pen, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel:+ 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

**United Kingdom**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

**MANUALE DI ISTRUZIONI PER L'USO**

Il testo del manuale di istruzioni per l'uso viene riportato più avanti.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Humalog BASAL 100 U/ml Pen sospensione iniettabile (insulina lispro)

#### Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog BASAL Pen e a che cosa serve
2. Prima di usare Humalog BASAL Pen
3. Come usare Humalog BASAL Pen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog BASAL Pen
6. Altre informazioni

### 1. CHE COS'È HUMALOG BASAL PEN E A CHE COSA SERVE

Humalog BASAL Pen viene usato per la terapia del diabete. Il principio attivo in esso contenuto è l'insulina lispro. L'insulina lispro contenuta in Humalog BASAL Pen è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog BASAL sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog BASAL ha un tempo di azione prolungato rispetto all'insulina solubile.

Il medico può prescrivere l'uso di Humalog BASAL così come quello di un'insulina ad azione rapida. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

### 2. PRIMA DI USARE HUMALOG BASAL PEN

#### Non usi Humalog BASAL Pen

- **Se ritiene che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**
- Se è allergico (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Humalog BASAL Pen.

#### Faccia attenzione con Humalog BASAL Pen soprattutto

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

#### **Uso di Humalog BASAL Pen con altri medicinali**

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se sta effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assume ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, beta<sub>2</sub>-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), beta-bloccanti, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), danazolo, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

#### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

### **3. COME USARE HUMALOG BASAL PEN**

**Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della penna preriempita il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog BASAL Pen corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.**

Usi sempre Humalog BASAL Pen seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

## Dosaggio

- Di norma, deve iniettarsi Humalog BASAL come l'insulina isofano. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog BASAL sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog BASAL deve essere somministrato per via endovenosa.

## Preparazione di Humalog BASAL Pen

- Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripeta 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. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

## Preparazione della penna (consulti il manuale di istruzioni per l'uso)

- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Legga le istruzioni su come usare la sua penna per insulina preriempita e le segua scrupolosamente. Di seguito sono riportati alcuni punti importanti.
- Usi sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).
- Carichi la sua penna ogni volta prima dell'uso. Questo consente di controllare che fuoriesca l'insulina e di eliminare eventuali bolle d'aria dalla penna. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

## Iniezione di Humalog BASAL

- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le è stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le è stato detto.

## Dopo l'iniezione

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere l'insulina sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivide con altri i suoi aghi.** Non condivide con altri la sua penna. Riposizioni il cappuccio sulla penna.

## Iniezioni successive

- Ogni volta che usa una penna deve utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, elimini eventuali bolle d'aria. Può accertarsi di quanta insulina è rimasta tenendo la penna in posizione verticale, con l'ago rivolto verso il basso. La graduazione sulla cartuccia indicherà approssimativamente le unità residue.

- Non misceli altre insuline nella sua penna. Una volta che la penna è vuota, non la riutilizzi. Per favore se ne sbarazzi con oculatezza. Il farmacista, o il personale del centro antidiabetico le diranno come fare.

### **Se prende più Humalog BASAL di quanto deve**

Se prende più Humalog BASAL di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Se il livello di zucchero nel sangue è basso, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo è sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

### **Se dimentica di usare Humalog BASAL**

Se prende meno Humalog BASAL di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipotglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog BASAL, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o che questa risulti danneggiata.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

### **Se interrompe il trattamento con Humalog BASAL**

Se prende meno Humalog BASAL di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Humalog BASAL può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ). I sintomi sono:

- |                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| • eruzione cutanea in tutto il corpo | • abbassamento della pressione arteriosa |
| • respirazione difficoltosa          | • battito cardiaco accelerato            |
| • dispnea                            | • sudorazione                            |

Se ritiene che Humalog BASAL le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## Comuni problemi del diabete

### A. Ipoglicemia

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog BASAL o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

### B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

### C. Malattie

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare.

**Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

## 5. COME CONSERVARE HUMALOG BASAL PEN

Prima dell'uso conservare Humalog BASAL Pen in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare Humalog BASAL Pen a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 21 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole. Non

conservi in frigorifero la penna preriempita che sta usando. La penna preriempita non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog BASAL Pen dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog BASAL Pen se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Humalog BASAL 100 U/ml Pen sospensione iniettabile**

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". È una forma modificata di insulina umana, ed è quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che è un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

### **Descrizione dell'aspetto di Humalog BASAL 100 U/ml Pen sospensione iniettabile e contenuto della confezione**

Humalog BASAL 100 U/ml Pen sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. L'insulina lispro contenuta in Humalog BASAL è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni Humalog BASAL Pen contiene 300 unità (3 millilitri). Humalog BASAL Pen è disponibile in una confezione da 5 penne preriempite o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Humalog BASAL contenuto nella penna è lo stesso prodotto contenuto in Humalog BASAL cartucce. Nella penna è già presente la cartuccia. Quando la penna è vuota, non può riutilizzarla.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Humalog BASAL 100 U/ml Pen sospensione iniettabile è prodotto da:

- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog BASAL Pen, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

**United Kingdom**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

**MANUALE DI ISTRUZIONI PER L'USO**

Il testo del manuale di istruzioni per l'uso viene riportato più avanti.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

---

**Lilly**  
**Manuale di istruzioni per l'uso**

---

**Istruzioni per l'uso**

**Legga e segua attentamente tutte queste istruzioni. Se non segue queste istruzioni in maniera completa, può iniettarsi insulina in quantità eccessiva o insufficiente.**

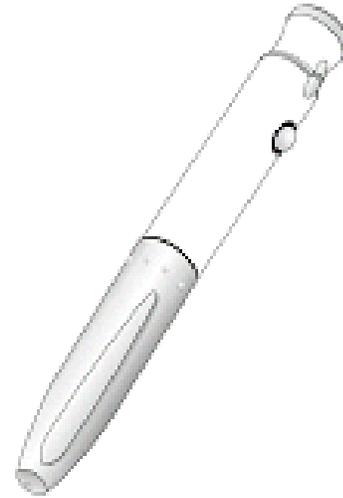
**Ogni volta che fa un'iniezione:**

- **Usi un ago nuovo**
- **Carichi la penna per essere sicuro che sia pronta per la somministrazione della dose**
- **Si assicuri di essersi iniettato tutta la dose**

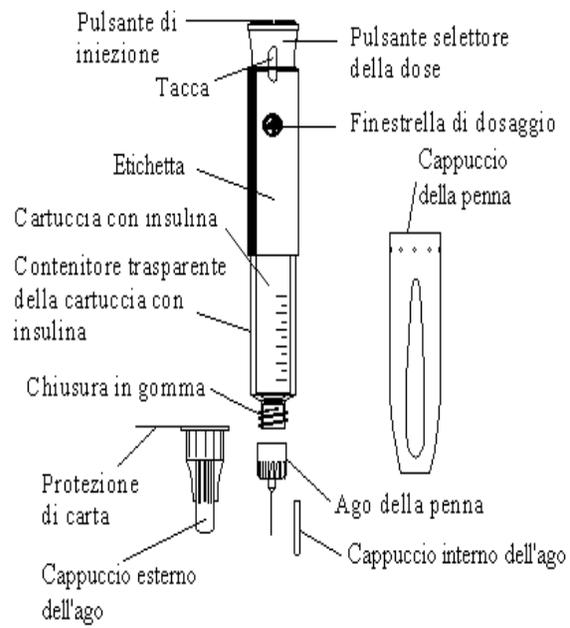
**Legga inoltre il *Foglio Illustrativo* stampato sul retro di questo manuale.**

**Caratteristiche della penna**

- Dispositivo a penna preriempito, multidose, contenente 300 unità di insulina – 100 U/ml
- Consente di somministrare fino a 60 unità di insulina per ogni dose, con incrementi unitari
- Di facile impiego, compatto



## Componenti della penna



## Note importanti

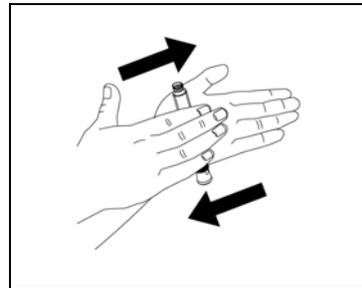
- **Legga e segua attentamente tutte queste istruzioni. Se non segue queste istruzioni in maniera completa, può iniettarsi insulina in quantità eccessiva o insufficiente.**
- **Usi un ago nuovo per ogni iniezione.**
- **Si assicuri che l'ago sia completamente inserito sulla penna prima di effettuare il caricamento, la regolazione (selezione) della dose e l'iniezione della sua insulina.**
- **Carichi la penna ogni volta.**
- **La penna deve essere caricata prima di ogni iniezione per assicurarsi che sia pronta per la somministrazione della dose di insulina. E' importante eseguire il caricamento della penna per avere conferma che fuoriesca l'insulina quando preme il pulsante d'iniezione e per rimuovere l'aria che può formarsi nella cartuccia d'insulina durante il normale uso. Veda al paragrafo "III. Caricamento della penna".**
- **Se non carica la penna, può iniettarsi insulina in quantità eccessiva o insufficiente.**
- **Si assicuri di iniettarsi tutta la dose.**
- **Per essere sicuro di iniettarsi tutta la dose, deve premere il pulsante di iniezione fino in fondo finché non vedrà il simbolo di un diamante (♦) o una freccia (→) al centro della finestrella di dosaggio. Veda al paragrafo "VI. Dopo l'iniezione".**
- I numeri riportati sul contenitore trasparente della cartuccia di insulina indicano una stima della quantità di insulina rimasta nella cartuccia. Non usi questi numeri per calcolare una dose di insulina.
- Non condivida con altri la sua penna.
- Tenga la penna fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.
- Le penne che non sta utilizzando, devono essere conservate in frigorifero ma non nel congelatore. Faccia riferimento al *Foglio Illustrativo* per una completa descrizione delle istruzioni sulla conservazione.
- Non conservi la penna con l'ago inserito su di essa. Ciò può consentire la fuoriuscita di insulina dalla penna e la formazione di bolle d'aria nella cartuccia. Inoltre, con le sospensioni di insulina (con aspetto torbido), i cristalli possono ostruire l'ago.
- Porti sempre con sé una penna in più nel caso che la sua vada perduta o risulti danneggiata.
- Si sbarazzi della penna vuota secondo le istruzioni ricevute dal personale sanitario e senza l'ago inserito.
- Questa penna non è raccomandata per un uso da parte della persona cieca o delle persone che hanno difficoltà visive senza l'assistenza di qualcuno addestrato ad un uso appropriato del prodotto.
- Le istruzioni su come smaltire l'ago non sostituiscono le procedure locali, ufficiali o del personale sanitario.
- **Qualsiasi modifica della terapia insulinica deve essere fatta con cautela e soltanto a seguito di una supervisione da parte del medico.**

## I. Preparazione della penna

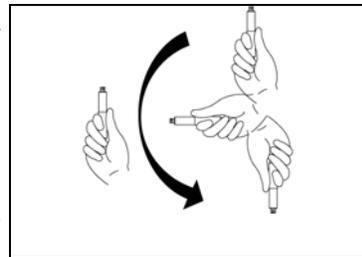
1. Prima di procedere, faccia riferimento al *Foglio Illustrativo* per le istruzioni relative al controllo dell'aspetto della sua insulina.
2. Controlli l'etichetta sulla penna per essere sicuro che essa contenga il tipo di insulina che le è stato prescritto.
3. Ricordi sempre di lavarsi le mani prima di preparare la sua penna per l'uso.
4. Tolga il cappuccio dalla penna.



5. Se la sua insulina è una sospensione:
  - a. Ruoti la penna avanti e indietro tra i palmi delle mani per 10 volte, dopo di che esegua quanto riportato al punto b.

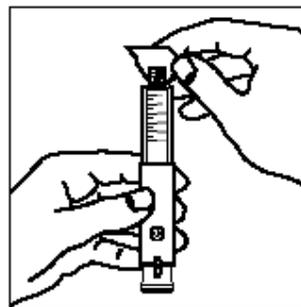


- b. Con delicatezza, capovolga la penna su e giù per 10 volte fino a che l'insulina risulta uniformemente mescolata.



**Nota:** Le cartucce contenenti insulina in sospensione (con aspetto torbido) sono provviste di una piccola biglia che agevola il mescolamento.

6. Usi un batuffolo di cotone imbevuto di alcool per pulire la chiusura in gomma posta all'estremità della penna.



## II. Inserimento dell'ago

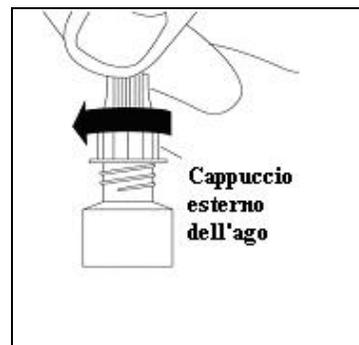
Questo dispositivo è adatto per un impiego con aghi per penna da insulina della Becton Dickinson and Company.

**1. Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione. Non preme il pulsante di iniezione se l'ago non è inserito. La conservazione della penna con l'ago inserito può determinare la fuoriuscita di insulina dalla penna e la formazione di bolle d'aria nella cartuccia.**

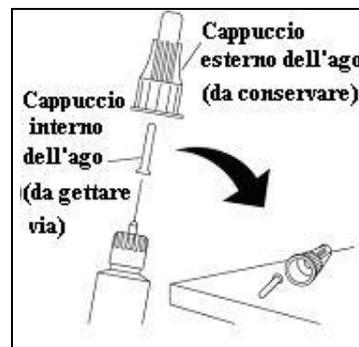
2. Rimuova la protezione di carta dall'ago coperto dal cappuccio.



3. Inserisca l'ago coperto dal cappuccio sull'estremità della penna ruotandolo in senso orario fino a che risulti ben stretto.



4. Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto e rimuova il cappuccio esterno. **Conservi il cappuccio esterno per usarlo successivamente quando rimuoverà l'ago dalla penna.**

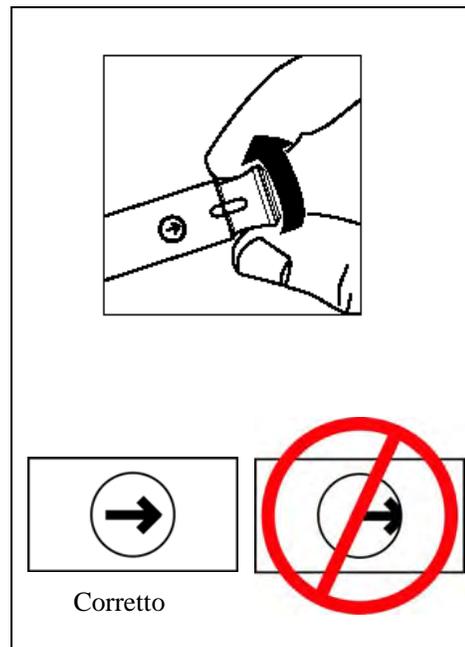


5. Tolga il cappuccio interno dell'ago e lo getti via.

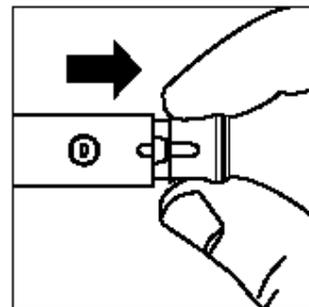
### III. Caricamento della penna

- **Carichi la penna ogni volta.** La penna deve essere caricata finchè non vede una fuoriuscita continua di insulina (non solo poche gocce) prima di ogni iniezione per assicurarsi che sia pronta per la somministrazione della dose di insulina.
- **Potrebbe aver bisogno di caricare una penna nuova fino a sei volte prima di vedere una fuoriuscita continua di insulina.**
- **Se non carica la penna, può iniettarsi insulina in quantità eccessiva o insufficiente.**
- **Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione.**

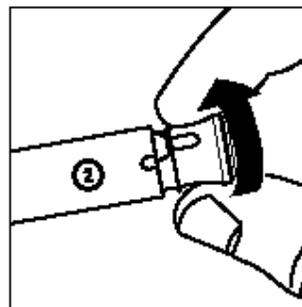
1. Si assicuri che la freccia sia al centro della finestrella di dosaggio come illustrato nella figura.
2. Se non vede la freccia al centro della finestrella di dosaggio, prema il pulsante di iniezione fino in fondo e ruoti il pulsante selettore della dose fino a quando la freccia non sarà visibile al centro della finestrella di dosaggio.



3. Con la freccia presente al centro della finestrella di dosaggio, tiri in fuori il pulsante selettore della dose (nella direzione della freccia) fino a che uno "0" compare nella finestrella di dosaggio.



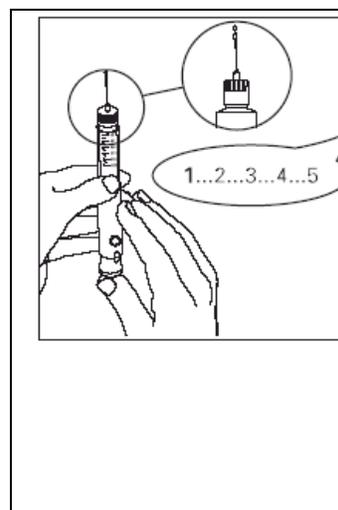
4. Ruoti in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che il numero “2” non appare nella finestrella di dosaggio.



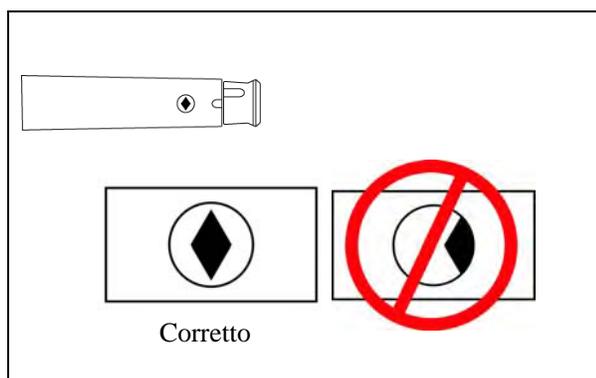
5. Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto in posizione verticale. Picchietti delicatamente con il suo dito sul contenitore trasparente della cartuccia di insulina in modo che tutte le bolle d'aria presenti si riuniscano in superficie.

Usando il pollice, se possibile, prema il pulsante di iniezione fino in fondo. Tenga premuto il pulsante di iniezione e continui a premerlo **in maniera costante** mentre conta **lentamente** fino a 5. Dalla punta dell'ago dovrebbe vedere una fuoriuscita continua (flusso) di insulina.

Se l'insulina non fuoriesce in maniera continua (flusso) dalla punta dell'ago, ripeta le operazioni sopra descritte dal punto 1 al punto 5. Se dopo sei tentativi l'insulina non fuoriesce in maniera continua, cambi l'ago e ripeta le fasi di caricamento per altre due volte. Se non è ancora in grado di ottenere la fuoriuscita di insulina dall'ago, **NON usi** la penna. Contatti il personale sanitario.



6. Al termine della fase di caricamento, al centro della finestrella di dosaggio deve essere visibile il simbolo di un diamante (◆). Se il simbolo di un diamante (◆) non è visibile al centro della finestrella di dosaggio, continui a premere il pulsante di iniezione fino a quando non vedrà il simbolo di un diamante (◆) al centro della finestrella di dosaggio.



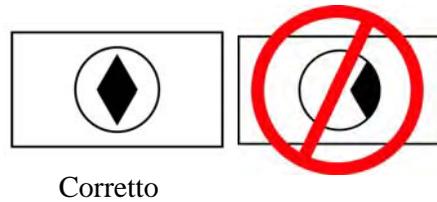
**Nota:** Terminata la fase di caricamento, all'interno della cartuccia può rimanere una piccola bolla d'aria. Se ha effettuato in maniera appropriata il caricamento della penna, questa piccola bolla d'aria non avrà influenza sulla sua dose di insulina.

7. Adesso è pronto per regolare la sua dose. Veda al paragrafo successivo.

#### IV. Regolazione della dose

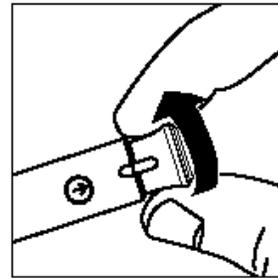
- **Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione. La conservazione della penna con l'ago inserito può determinare la fuoriuscita di insulina dalla penna e la formazione di bolle d'aria nella cartuccia.**
- **Attenzione: non prema il pulsante di iniezione mentre sta effettuando la regolazione della dose. La mancata osservanza scrupolosa di queste istruzioni può comportare l'iniezione di una dose di insulina eccessiva o insufficiente. Se accidentalmente preme il pulsante di iniezione mentre sta effettuando la regolazione della dose, prima di iniettare la dose deve di nuovo caricare la penna. Veda al paragrafo "III. Caricamento della penna".**

1. Prima di effettuare la regolazione della dose, il simbolo di un diamante (◆) deve essere visibile al centro della finestrella di dosaggio.

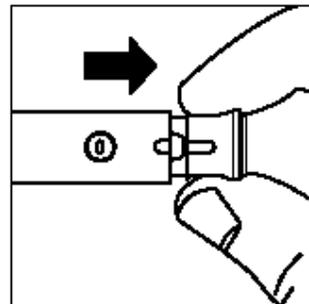


Se non vede il simbolo di un diamante al centro della finestrella di dosaggio, la penna non è stata caricata correttamente e lei non è pronto per effettuare la regolazione della dose. Prima di continuare, ripeta le fasi di caricamento.

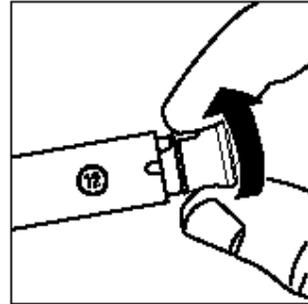
2. Ruoti in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la freccia (→) diventa visibile al centro della finestrella di dosaggio e le tacche presenti sulla penna e sul pulsante selettore della dose risultano allineate.



3. Con la freccia (→) al centro della finestrella di dosaggio, tiri in fuori il pulsante selettore della dose nella direzione della freccia fino a che uno "0" compare nella finestrella di dosaggio. Non è possibile selezionare una dose prima di aver tirato in fuori il pulsante selettore della dose.



4. Ruoti in senso orario il pulsante selettore della dose fino a che la sua dose appare nella finestrella di dosaggio. Se seleziona una dose eccessiva, ruoti indietro il pulsante selettore della dose (in senso antiorario) fino a che la dose corretta appare nella finestrella di dosaggio.



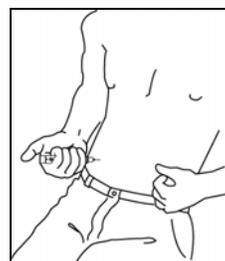
5. Se non può selezionare una dose completa, vada a vedere al paragrafo "Domande e Risposte", Domanda 5, alla fine del manuale.

## V. Iniezione della dose

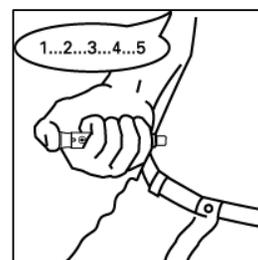
- **Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione. La conservazione della penna con l'ago inserito può determinare la fuoriuscita di insulina dalla penna e la formazione di bolle d'aria nella cartuccia.**
- **Attenzione:** non cerchi di cambiare la dose dopo che ha iniziato a premere il pulsante di iniezione. La mancata osservanza scrupolosa di queste istruzioni può comportare l'iniezione di una dose di insulina eccessiva o insufficiente.
- Lo sforzo richiesto per premere il pulsante di iniezione può aumentare mentre sta iniettando la sua dose di insulina. Se non può premere fino in fondo il pulsante di iniezione, vada a vedere al paragrafo "Domande e Risposte", Domanda 7, alla fine del manuale.
- Non si inietti la dose se la penna non è stata caricata immediatamente prima dell'iniezione, altrimenti potrebbe iniettarsi insulina in quantità eccessiva o insufficiente.
- Se ha selezionato una dose e premuto il pulsante di iniezione senza che l'ago fosse inserito o se l'insulina non fuoriesce dall'ago, vada a vedere al paragrafo "Domande e Risposte", Domande 1 e 2.

1. Si lavi le mani. Disinfetti la cute e segua la tecnica di iniezione consigliata dal personale sanitario.

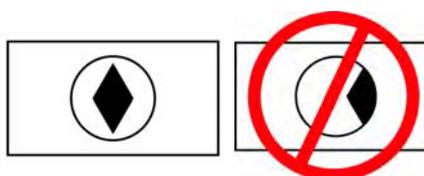
2. Inserisca l'ago sotto la cute come le hanno insegnato. Inietti l'insulina usando il pollice, se possibile, per premere il pulsante di iniezione fino in fondo.



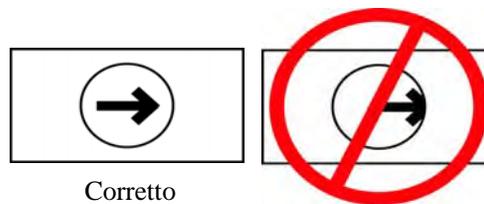
3. Tenga premuto il pulsante di iniezione e continui a premerlo **in maniera costante** mentre conta **lentamente** fino a 5.



4. Quando l'iniezione è terminata, il simbolo di un diamante (◆) o la freccia (→) deve essere visibile al centro della finestrella di dosaggio. Questo significa che è stata erogata tutta la dose. **Se non vede il simbolo di un diamante o la freccia al centro della finestrella di dosaggio, non si è iniettato tutta la dose. Contatti il personale sanitario per ulteriori istruzioni.**



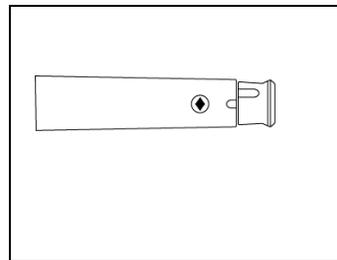
Corretto



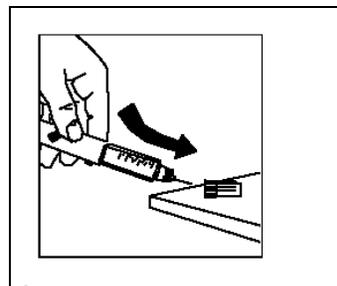
Corretto

## VI. Dopo l'iniezione

1. Si assicuri di essersi iniettato tutta la dose controllando che il pulsante di iniezione sia stato premuto fino in fondo e di poter vedere il simbolo di un diamante (◆) o la freccia (→) al centro della finestrella di dosaggio. Se non vede il simbolo di un diamante o la freccia al centro della finestrella di dosaggio, non ha ricevuto tutta la dose. Contattati il personale sanitario per ulteriori istruzioni.



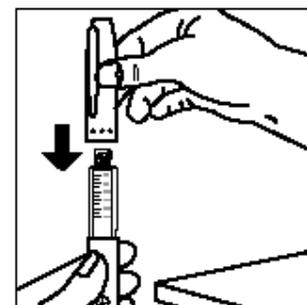
2. Riposizioni con attenzione il **cappuccio esterno dell'ago** come le ha insegnato il personale sanitario.



3. Rimuova l'ago coperto dal cappuccio girandolo in senso antiorario. Metta l'ago usato in un contenitore usa e getta resistente alla perforazione e lo getti via in maniera corretta secondo le istruzioni che ha ricevuto dal personale sanitario.



4. Riposizioni il cappuccio sulla penna.



5. La penna che sta attualmente usando deve essere tenuta ad una temperatura inferiore ai 30°C e lontana da fonti di calore e dalla luce del sole. La penna deve essere gettata via in base ai tempi riportati sul *Foglio Illustrativo*, anche se essa contiene ancora dell'insulina.

**Non conservi o riponga la penna con l'ago inserito. La conservazione della penna con l'ago inserito può determinare la fuoriuscita di insulina dalla penna e la formazione di bolle d'aria nella cartuccia.**

## Domande e Risposte

PROBLEMA	AZIONE
1. Ha selezionato una dose e premuto il pulsante di iniezione senza aver inserito un ago.	Per ottenere una dose adeguata deve: 1) Inserire un ago nuovo. 2) Premere fino in fondo il pulsante di iniezione (anche se uno "0" è visibile nella finestrella di dosaggio) fino a quando al centro della finestrella di dosaggio non sarà visibile il simbolo di un diamante (◆) o di una freccia (→). 3) Caricare la penna.
2. L'insulina non fuoriesce dall'ago.  <b>Nota:</b> Potrebbe aver bisogno di caricare una penna nuova fino a sei volte prima di vedere una fuoriuscita continua di insulina.	Per ottenere una dose adeguata deve: 1) Inserire un ago nuovo. 2) Premere fino in fondo il pulsante di iniezione (anche se uno "0" è visibile nella finestrella di dosaggio) fino a quando al centro della finestrella di dosaggio non sarà visibile il simbolo di un diamante (◆) o di una freccia (→). 3) Caricare la penna. Vedere al paragrafo "III. Caricamento della penna".
3. Ha selezionato una dose errata (eccessiva o insufficiente).	Se non ha premuto il pulsante di iniezione, ruoti semplicemente il pulsante selettore della dose in avanti o indietro per correggere la dose.
4. Non riesce a valutare la quantità di insulina rimasta nella cartuccia.	Tenga la penna con l'ago rivolto verso il basso. La graduazione (la distanza tra ogni linea corrisponde a 20 unità) riportata sul contenitore trasparente della cartuccia di insulina indica una stima del numero di unità rimanenti. <b>Questi numeri non devono essere utilizzati per calcolare la dose di insulina.</b>
5. Non riesce a selezionare una dose completa.	La penna non le consentirà di selezionare una dose maggiore del numero di unità di insulina che sono rimaste nella cartuccia. Ad esempio, se ha bisogno di 31 unità e nella penna sono rimaste solo 25 unità, non sarà in grado di selezionare un numero oltre il 25. Non cerchi di selezionare oltre questo limite (l'insulina che rimane è inutilizzabile e non fa parte delle 300 unità). Se nella penna rimane una quantità di insulina inferiore ad una dose, può: 1) O somministrarsi la quantità di insulina rimasta e poi utilizzare una nuova penna per iniettarsi la quantità di insulina mancante per completare la sua dose; 2) Oppure somministrarsi l'intera dose utilizzando una nuova penna.
6. Nella cartuccia rimane una piccola quantità di insulina ma non può selezionare una dose.	Il modello di penna impedisce che la cartuccia possa svuotarsi completamente. La penna ha erogato 300 unità di insulina utilizzabile.
7. Non può premere fino in fondo il pulsante di iniezione quando sta	1) L'ago non è inserito o è ostruito. a. Inserire un ago nuovo.

---

caricando la penna o iniettando una dose.

b. Premere fino in fondo il pulsante di iniezione (anche se uno "0" è visibile nella finestrella di dosaggio) fino a quando al centro della finestrella di dosaggio non sarà visibile il simbolo di un diamante (◆) o di una freccia (→).

c. Caricare la penna.

2) Se è certo che l'insulina stia fuoriuscendo dall'ago, preme il pulsante d'iniezione più lentamente per ridurre lo sforzo richiesto e mantenga una pressione costante fino a che il pulsante di iniezione non risulti premuto fino in fondo.

---

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Humalog 100 U/ml KwikPen soluzione iniettabile (insulina lispro)

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Humalog KwikPen e a che cosa serve
2. Prima di usare Humalog KwikPen
3. Come usare Humalog KwikPen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog KwikPen
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È HUMALOG KWIKPEN E A CHE COSA SERVE**

Humalog KwikPen viene usato per la terapia del diabete. Esso agisce più rapidamente dell'insulina umana normale, grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Il farmaco agisce molto rapidamente e dura per un periodo di tempo più breve rispetto ad un'insulina solubile (da 2 a 5 ore). Di norma deve iniettarsi Humalog entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescrivere sia l'uso di Humalog KwikPen che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

L'uso di Humalog è adatto sia negli adulti che nei bambini. Humalog può essere usato nei bambini quando sia atteso un vantaggio nei confronti dell'insulina solubile, come per esempio quello del tempo di somministrazione rispetto ai pasti.

### **2. PRIMA DI USARE HUMALOG KWIKPEN**

#### **Non usi Humalog KwikPen**

- **Se ritiene che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**
- Se è allergico (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Humalog KwikPen.

#### **Faccia attenzione con Humalog KwikPen soprattutto**

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel

sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

#### **Uso di Humalog KwikPen con altri medicinali**

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se sta effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assume ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, beta<sub>2</sub>-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), beta-bloccanti, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), danazolo, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

#### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

### **3. COME USARE HUMALOG KWIKPEN**

**Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della penna preriempita il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog KwikPen corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.**

Usi sempre Humalog KwikPen seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

### **Dosaggio**

- Di norma, deve iniettarsi Humalog nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog sotto la cute. Deve fare una iniezione intramuscolare solo a seguito di una precisa indicazione del medico.

### **Preparazione di Humalog KwikPen**

- Humalog è già disciolto in acqua, per cui non deve miscelarlo. Faccia però attenzione ad utilizzarlo **solo** se il suo aspetto è uguale a quello dell'acqua. La soluzione deve essere limpida, incolore e priva di particelle solide. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

### **Preparazione della penna (consulti il manuale di istruzioni per l'uso)**

- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Legga le istruzioni su come usare la sua penna per insulina preriempita e le segua scrupolosamente. Di seguito sono riportati alcuni punti importanti.
- Usi sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).
- Carichi la sua penna ogni volta prima dell'uso. Questo consente di controllare che fuoriesca l'insulina e di eliminare eventuali bolle d'aria dalla penna. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

### **Iniezione di Humalog**

- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le è stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le è stato detto. Non ha importanza quale sito d'iniezione usa, sia questo la parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome, l'iniezione di Humalog avrà un'azione ancora più rapida rispetto all'insulina umana solubile.
- Non deve somministrarsi Humalog per via endovenosa. Si inietti Humalog come le ha insegnato il medico o l'infermiere. Solo il medico può somministrarle Humalog per via endovenosa. Farà questo solo in circostanze particolari quali un intervento chirurgico o se è malato e i suoi livelli di glicemia sono troppo alti.

### **Dopo l'iniezione**

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere l'insulina sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivide con altri i suoi aghi.** Non condivide con altri la sua penna. Riposizioni il cappuccio sulla penna.

### **Iniezioni successive**

- Ogni volta che usa una penna deve utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, elimini eventuali bolle d'aria. Può accertarsi di quanta insulina è rimasta nella penna tenendo questa in

posizione verticale, con l'ago rivolto verso l'alto. La graduazione sulla cartuccia indicherà approssimativamente le unità residue.

- Non misceli altre insuline nella sua penna. Una volta che la penna è vuota, non la riutilizzi. Per favore se ne sbarazzi con oculatezza. Il farmacista, o il personale del centro antidiabetico le diranno come fare.

### **Impiego di Humalog in una pompa per infusione**

- Solo alcune pompe per l'infusione di insulina con marchio CE possono essere usate per somministrare insulina lispro. Prima di somministrare l'insulina lispro devono essere lette attentamente le istruzioni fornite dal produttore per stabilire l'adeguatezza o meno per quella particolare pompa. Legga e segua le istruzioni riportate nella documentazione fornita con la pompa per infusione.
- Si assicuri di usare il serbatoio ed il catetere appropriati per la sua pompa.
- Cambi il set di infusione ogni 48 ore, seguendo una tecnica di asepsi per il suo inserimento.
- Nell'eventualità di un episodio di ipoglicemia, l'infusione deve essere interrotta fino a che l'episodio non sia risolto. Se si verificano ripetuti o gravi episodi di riduzione dei livelli di glicemia, informi il medico e consideri la necessità di ridurre o interrompere l'infusione di insulina.
- Un malfunzionamento della pompa od un'ostruzione del set di infusione può dare luogo ad un rapido rialzo dei livelli di glicemia. Se sospetta un'interruzione nel flusso di insulina, segua le istruzioni riportate nella documentazione che accompagna il prodotto e, se opportuno, lo riferisca al medico.
- Quando viene impiegato con una pompa per infusione di insulina, Humalog non deve essere miscelato con nessun'altra insulina.

### **Se prende più Humalog di quanto deve**

Se prende più Humalog di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Se il livello di zucchero nel sangue è basso, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo è sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

### **Se dimentica di usare Humalog**

Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipotipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o ipertipoglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda Humalog KwikPen o che questa risulti danneggiata.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

### **Se interrompe il trattamento con Humalog**

Se prende meno Humalog di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Humalog può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ). I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- abbassamento della pressione arteriosa
- respirazione difficoltosa
- battito cardiaco accelerato
- dispnea
- sudorazione

Se ritiene che Humalog le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### Comuni problemi del diabete

##### A. Ipoglicemia

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- battito cardiaco accelerato
- nervosismo o agitazione
- malessere
- mal di testa
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

##### B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

### C. Malattie

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare.

**Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

## 5. COME CONSERVARE HUMALOG KWIKPEN

Prima dell'uso conservare Humalog KwikPen in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare Humalog KwikPen a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 28 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole. Non conservi in frigorifero la KwikPen che sta usando. La KwikPen non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog KwikPen dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog KwikPen se la soluzione appare colorata o contiene delle particelle solide. Deve utilizzarlo **solo** se il suo aspetto è uguale a quello dell'acqua. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## 6. ALTRE INFORMAZIONI

### Cosa contiene Humalog 100 U/ml KwikPen soluzione iniettabile

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed è quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che è un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono *m*-cresolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O, ossido di zinco ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere aggiunti per aggiustare il pH.

### Descrizione dell'aspetto di Humalog KwikPen e contenuto della confezione

Humalog 100 U/ml KwikPen soluzione iniettabile è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di soluzione iniettabile. Ogni Humalog KwikPen contiene 300 unità (3 millilitri). Humalog KwikPen è disponibile in una confezione da 5 penne preriempite o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Humalog contenuto nella penna preriempita è lo stesso prodotto contenuto in Humalog cartucce. Nella penna è già presente la cartuccia. Quando la penna preriempita è vuota, non può riutilizzarla.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Humalog 100 U/ml KwikPen soluzione iniettabile é prodotto da:

- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog KwikPen, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

**United Kingdom**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

**MANUALE DI ISTRUZIONI PER L'USO**

Il testo del manuale di istruzioni per l'uso viene riportato più avanti.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile (insulina lispro)

#### Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Humalog Mix25 KwikPen e a che cosa serve
2. Prima di usare Humalog Mix25 KwikPen
3. Come usare Humalog Mix25 KwikPen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog Mix25 KwikPen
6. Altre informazioni

## 1. CHE COS'È HUMALOG MIX25 KWIKPEN E A CHE COSA SERVE

Humalog Mix25 KwikPen viene usato per la terapia del diabete. Esso è una sospensione premiscelata. Il principio attivo in esso contenuto è l'insulina lispro. Il 25% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 KwikPen è disciolta in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 75% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 KwikPen è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix25 sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog Mix25 agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina solubile. Di norma deve iniettarsi Humalog Mix25 entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescrivere sia l'uso di Humalog Mix25 KwikPen che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

## 2. PRIMA DI USARE HUMALOG MIX25 KWIKPEN

#### Non usi Humalog Mix25 KwikPen

- **Se ritiene che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**
- Se è allergico (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Humalog Mix25 KwikPen.

#### Faccia attenzione con Humalog Mix25 KwikPen soprattutto

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve

- porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.
- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
  - Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
    - E' stato malato di recente?
    - Ha problemi al fegato o ai reni?
    - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
  - Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
  - Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
  - Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

#### **Uso di Humalog Mix25 KwikPen con altri medicinali**

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se sta effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assume ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, beta<sub>2</sub>-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), beta-bloccanti, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), danazolo, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

#### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

### **3. COME USARE HUMALOG MIX25 KWIKPEN**

**Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della penna preriempita il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog Mix25 KwikPen corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.**

Usi sempre Humalog Mix25 KwikPen seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

### **Dosaggio**

- Di norma, deve iniettarsi Humalog Mix25 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog Mix25 sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix25 deve essere somministrato per via endovenosa.

### **Preparazione di Humalog Mix25 KwikPen**

- Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripeta 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. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

### **Preparazione della penna (consulti il manuale di istruzioni per l'uso)**

- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Legga le istruzioni su come usare la sua penna per insulina preriempita e le segua scrupolosamente. Di seguito sono riportati alcuni punti importanti.
- Usi sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).
- Carichi la sua penna ogni volta prima dell'uso. Questo consente di controllare che fuoriesca l'insulina e di eliminare eventuali bolle d'aria dalla penna. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

### **Iniezione di Humalog Mix25**

- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le è stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le è stato detto.

### **Dopo l'iniezione**

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere l'insulina sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivide con altri i suoi aghi. Non condivide con altri la sua penna.** Riposizioni il cappuccio sulla penna.

### **Iniezioni successive**

- Ogni volta che usa una penna deve utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, elimini eventuali bolle d'aria. Può accertarsi di quanta insulina è rimasta tenendo la penna in posizione

verticale, con l'ago rivolto verso il basso. La graduazione sulla cartuccia indicherà approssimativamente le unità residue.

- Non misceli altre insuline nella sua penna. Una volta che la penna è vuota, non la riutilizzi. Per favore se ne sbarazzi con oculatezza. Il farmacista, o il personale del centro antidiabetico le diranno come fare.

#### **Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve**

Se prende più Humalog Mix25 di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Se il livello di zucchero nel sangue è basso, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo è sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi.

Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

#### **Se dimentica di usare Humalog Mix25**

Se prende meno Humalog Mix25 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipotglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog Mix25, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o che questa risulti danneggiata.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

#### **Se interrompe il trattamento con Humalog Mix25**

Se prende meno Humalog Mix25 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Humalog Mix25 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ). I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- abbassamento della pressione arteriosa
- respirazione difficoltosa
- battito cardiaco accelerato
- dispnea
- sudorazione

Se ritiene che Humalog Mix25 le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## Comuni problemi del diabete

### A. Ipoglicemia

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog Mix25 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

### B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

### C. Malattie

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare.

**Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

## 5. COME CONSERVARE HUMALOG MIX25 KWIKPEN

Prima dell'uso conservare Humalog Mix25 KwikPen in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare Humalog Mix25 KwikPen a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 28 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole. Non conservi in frigorifero la KwikPen che sta usando. La KwikPen non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog Mix25 KwikPen dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog Mix25 KwikPen se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile**

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed è quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che è un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

### **Descrizione dell'aspetto di Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile e contenuto della confezione**

Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. Il 25% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è disciolto in acqua. Il 75% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix25 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni Humalog Mix25 KwikPen contiene 300 unità (3 millilitri). Humalog Mix25 KwikPen è disponibile in una confezione da 5 penne preriempite o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Humalog Mix25 contenuto nella penna è lo stesso prodotto contenuto in Humalog Mix25 cartucce. Nella penna è già presente la cartuccia. Quando la penna è vuota, non può riutilizzarla.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Humalog Mix25 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile è prodotto da:

- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog Mix25 KwikPen, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

**United Kingdom**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

**MANUALE DI ISTRUZIONI PER L'USO**

Il testo del manuale di istruzioni per l'uso viene riportato più avanti.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile (insulina lispro)

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Humalog Mix50 KwikPen e a che cosa serve
2. Prima di usare Humalog Mix50 KwikPen
3. Come usare Humalog Mix50 KwikPen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog Mix50 KwikPen
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È HUMALOG MIX50 KWIKPEN E A CHE COSA SERVE**

Humalog Mix50 KwikPen viene usato per la terapia del diabete. Esso è una sospensione premiscelata. Il principio attivo in esso contenuto è l'insulina lispro. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 KwikPen è disciolta in acqua ed agisce più rapidamente dell'insulina umana normale grazie ad una piccola modifica della molecola di insulina. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 KwikPen è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog Mix50 sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog Mix50 agisce molto rapidamente e più a lungo rispetto all'insulina solubile. Di norma deve iniettarsi Humalog Mix50 entro i 15 minuti precedenti un pasto.

Il medico può prescrivere sia l'uso di Humalog Mix50 KwikPen che di un'insulina ad azione prolungata. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

### **2. PRIMA DI USARE HUMALOG MIX50 KWIKPEN**

#### **Non usi Humalog Mix50 KwikPen**

- **Se ritiene che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**
- Se è allergico (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Humalog Mix50 KwikPen.

#### **Faccia attenzione con Humalog Mix50 KwikPen soprattutto**

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel

sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

#### **Uso di Humalog Mix50 KwikPen con altri medicinali**

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se sta effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assume ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, beta<sub>2</sub>-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), beta-bloccanti, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), danazolo, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

#### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

### **3. COME USARE HUMALOG MIX50 KWIKPEN**

**Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della penna preriempita il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog Mix50 KwikPen corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.**

Usi sempre Humalog Mix50 KwikPen seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

### **Dosaggio**

- Di norma, deve iniettarsi Humalog Mix50 nei 15 minuti che precedono il pasto. Se è necessario, può effettuare l'iniezione anche subito dopo il pasto. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog Mix50 sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog Mix50 deve essere somministrato per via endovenosa.

### **Preparazione di Humalog Mix50 KwikPen**

- Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripeta 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. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

### **Preparazione della penna (consulti il manuale di istruzioni per l'uso)**

- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Legga le istruzioni su come usare la sua penna per insulina preriempita e le segua scrupolosamente. Di seguito sono riportati alcuni punti importanti.
- Usi sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).
- Carichi la sua penna ogni volta prima dell'uso. Questo consente di controllare che fuoriesca l'insulina e di eliminare eventuali bolle d'aria dalla penna. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

### **Iniezione di Humalog Mix50**

- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le è stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le è stato detto.

### **Dopo l'iniezione**

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere l'insulina sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivide con altri i suoi aghi. Non condivide con altri la sua penna.** Riposizioni il cappuccio sulla penna.

### **Iniezioni successive**

- Ogni volta che usa una penna deve utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, elimini eventuali bolle d'aria. Può accertarsi di quanta insulina è rimasta tenendo la penna in posizione

verticale, con l'ago rivolto verso il basso. La graduazione sulla cartuccia indicherà approssimativamente le unità residue.

- Non misceli altre insuline nella sua penna. Una volta che la penna è vuota, non la riutilizzi. Per favore se ne sbarazzi con oculatezza. Il farmacista, o il personale del centro antidiabetico le diranno come fare.

#### **Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve**

Se prende più Humalog Mix50 di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Se il livello di zucchero nel sangue è basso, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo è sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi.

Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

#### **Se dimentica di usare Humalog Mix50**

Se prende meno Humalog Mix50 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipotglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog Mix50, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o che questa risulti danneggiata.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

#### **Se interrompe il trattamento con Humalog Mix50**

Se prende meno Humalog Mix50 di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Humalog Mix50 può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ). I sintomi sono:

- eruzione cutanea in tutto il corpo
- abbassamento della pressione arteriosa
- respirazione difficoltosa
- battito cardiaco accelerato
- dispnea
- sudorazione

Se ritiene che Humalog Mix50 le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## Comuni problemi del diabete

### A. Ipoglicemia

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog Mix50 o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

### B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

### C. Malattie

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare.

**Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

## 5. COME CONSERVARE HUMALOG MIX50 KWIKPEN

Prima dell'uso conservare Humalog Mix50 KwikPen in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare Humalog Mix50 KwikPen a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 28 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del sole. Non conservi in frigorifero la KwikPen che sta usando. La KwikPen non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog Mix50 KwikPen dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog Mix50 KwikPen se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile**

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". E' una forma modificata di insulina umana, ed è quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che è un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

### **Descrizione dell'aspetto di Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile e contenuto della confezione**

Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è disciolto in acqua. Il 50% dell'insulina lispro contenuta in Humalog Mix50 è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni Humalog Mix50 KwikPen contiene 300 unità (3 millilitri). Humalog Mix50 KwikPen è disponibile in una confezione da 5 penne preriempite o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 penne preriempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Humalog Mix50 contenuto nella penna è lo stesso prodotto contenuto in Humalog Mix50 cartucce. Nella penna è già presente la cartuccia. Quando la penna è vuota, non può riutilizzarla.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Humalog Mix50 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile è prodotto da:

- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog Mix50 KwikPen, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel:+ 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

**United Kingdom**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

**MANUALE DI ISTRUZIONI PER L'USO**

Il testo del manuale di istruzioni per l'uso viene riportato più avanti.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

## FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

### **Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile (insulina lispro)**

#### **Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

#### **Contenuto di questo foglio:**

1. Che cos'è Humalog BASAL KwikPen e a che cosa serve
2. Prima di usare Humalog BASAL KwikPen
3. Come usare Humalog BASAL KwikPen
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Humalog BASAL KwikPen
6. Altre informazioni

### **1. CHE COS'È HUMALOG BASAL KWIKPEN E A CHE COSA SERVE**

Humalog BASAL KwikPen viene usato per la terapia del diabete. Il principio attivo in esso contenuto è l'insulina lispro. L'insulina lispro contenuta in Humalog BASAL KwikPen è presente in sospensione insieme al solfato di protamina, di modo che la sua azione risulta essere prolungata.

La sua malattia, il diabete, deriva dal fatto che il suo pancreas non produce insulina in quantità adeguata a controllare il livello di glucosio nel sangue. Humalog BASAL sostituisce l'insulina prodotta dal suo organismo e viene utilizzata per controllare il glucosio nel lungo termine. Humalog BASAL ha un tempo di azione prolungato rispetto all'insulina solubile.

Il medico può prescrivere l'uso di Humalog BASAL così come quello di un'insulina ad azione rapida. Ciascun tipo di insulina è confezionato con il relativo foglio illustrativo riportante le informazioni per un suo corretto impiego. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica. Faccia molta attenzione quando cambia il tipo di insulina.

### **2. PRIMA DI USARE HUMALOG BASAL KWIKPEN**

#### **Non usi Humalog BASAL KwikPen**

- **Se ritiene che stia subentrando una situazione di ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue). Più avanti questo foglio contiene le istruzioni per affrontare una ipoglicemia lieve.**
- Se è allergico (ipersensibile) all'insulina lispro o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Humalog BASAL KwikPen.

#### **Faccia attenzione con Humalog BASAL KwikPen soprattutto**

- Se il suo livello di glucosio nel sangue è ben controllato con la terapia insulinica che sta effettuando, potrebbe non accorgersi dei sintomi premonitori quando il livello di zucchero nel sangue sta scendendo troppo. I segni premonitori sono elencati più avanti in questo foglio. Deve porre molta attenzione all'orario dei pasti, alla frequenza e all'impegno dell'esercizio fisico. Deve inoltre tenere sotto controllo il livello di zucchero nel sangue, misurandolo di frequente.

- Alcune persone che hanno avuto una ipoglicemia dopo il passaggio dall'insulina animale all'insulina umana hanno riferito che i sintomi premonitori della reazione ipoglicemica erano meno evidenti o differenti. Se ha frequentemente ipoglicemia, o ha difficoltà nel riconoscerla, ne parli con il medico.
- Se la risposta ad una delle seguenti domande é SI, lo riferisca al medico, al farmacista o all'infermiere del centro antidiabetico.
  - E' stato malato di recente?
  - Ha problemi al fegato o ai reni?
  - Sta facendo più esercizio fisico del solito?
- Il suo fabbisogno insulinico può cambiare se assume dell'alcool.
- Inoltre avverta il medico, il farmacista o un infermiere del centro antidiabetico se sta programmando di compiere un viaggio all'estero. Le differenze di fuso orario tra i vari paesi possono comportare una variazione dell'orario di assunzione sia delle iniezioni di insulina che dei pasti, rispetto a quando è a casa.
- Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 diagnosticato da lunga data e una malattia cardiaca o un precedente evento cerebrovascolare che sono stati trattati con pioglitazone e insulina hanno riportato lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Informi il medico non appena possibile, se manifesta i segni di un'insufficienza cardiaca come un insolito respiro affannoso, un rapido aumento del peso corporeo o un gonfiore localizzato (edema).

#### **Uso di Humalog BASAL KwikPen con altri medicinali**

I suoi fabbisogni insulinici possono cambiare se sta assumendo la pillola anticoncezionale, cortisonici, se sta effettuando una terapia sostitutiva con ormone tiroideo, se assume ipoglicemizzanti orali, acido acetilsalicilico, antibiotici sulfamidici, octreotide, beta<sub>2</sub>-agonisti (ad esempio ritodrina, salbutamolo, terbutalina), beta-bloccanti, alcuni antidepressivi (inibitori delle monoamino ossidasi, inibitori selettivi della ricaptazione della serotonina), danazolo, alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE) (ad esempio captopril, enalapril) e antagonisti del recettore dell'angiotensina II.

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, anche quelli senza prescrizione medica.

#### **Gravidanza e allattamento**

E' incinta, o sta programmando una gravidanza, o sta allattando? Il fabbisogno insulinico generalmente si riduce durante il primo trimestre di gravidanza ed aumenta nei sei mesi successivi. Se sta allattando, potrebbe aver bisogno di modificare la quantità di insulina che sta assumendo o la dieta. Chieda consiglio al medico.

#### **Guida di veicoli ed utilizzo di macchinari**

La sua capacità di concentrazione e di reazione può essere ridotta se ha una reazione ipoglicemica. Tenga presente questo eventuale problema in tutte le situazioni in cui potrebbe mettere a rischio se stesso od altre persone (per esempio guidando un autoveicolo od utilizzando macchinari). Deve consultare il medico sulla opportunità di porsi alla guida se ha:

- frequenti episodi di ipoglicemia
- ridotti o assenti segni premonitori dell'ipoglicemia

### **3. COME USARE HUMALOG BASAL KWIKPEN**

**Controlli sempre sulla confezione e sull'etichetta della penna preriempita il nome e il tipo di insulina che le viene consegnata dal farmacista. Si assicuri che la sua confezione di Humalog BASAL KwikPen corrisponda a quella che il medico le ha prescritto.**

Usi sempre Humalog BASAL KwikPen seguendo esattamente le istruzioni del medico. Se ha dei dubbi deve consultare il medico.

## Dosaggio

- Di norma, deve iniettarsi Humalog BASAL come l'insulina isofano. Per quanto riguarda quantità, orario e frequenza di somministrazione, segua esattamente le istruzioni del medico: esse valgono esclusivamente per lei. Le segua esattamente e si faccia controllare periodicamente nel centro antidiabetico.
- Se cambia il tipo di insulina che sta usando (per esempio da insulina animale o umana ad un prodotto Humalog), potrebbe avere bisogno di un quantitativo di farmaco diverso (maggiore o minore) rispetto a prima. La variazione potrebbe avvenire già con la prima iniezione, o potrebbe essere effettuata gradualmente nell'arco di tempo di alcune settimane o mesi.
- Effettui l'iniezione di Humalog BASAL sotto la cute. Non si somministri il farmaco utilizzando un'altra via di somministrazione. In nessun caso Humalog BASAL deve essere somministrato per via endovenosa.

## Preparazione di Humalog BASAL KwikPen

- Immediatamente prima dell'uso, la penna deve essere ruotata 10 volte tra i palmi delle mani e capovolta di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina non appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripeta 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. Le cartucce devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

## Preparazione della penna (consulti il manuale di istruzioni per l'uso)

- Per prima cosa, si lavi le mani.
- Legga le istruzioni su come usare la sua penna per insulina preriempita e le segua scrupolosamente. Di seguito sono riportati alcuni punti importanti.
- Usi sempre un ago nuovo (gli aghi non sono inclusi nella confezione).
- Carichi la sua penna ogni volta prima dell'uso. Questo consente di controllare che fuoriesca l'insulina e di eliminare eventuali bolle d'aria dalla penna. Alcune piccole bolle d'aria potrebbero essere rimaste nella penna; esse non sono pericolose, ma se risultano essere troppo grandi potrebbero rendere meno precisa la dose da iniettare.

## Iniezione di Humalog BASAL

- Prima di effettuare l'iniezione, si disinfetti la cute secondo le istruzioni ricevute. Si inietti il farmaco sottocute, come le è stato insegnato. Non lo inietti direttamente in una vena. Dopo l'iniezione, lasci l'ago nella cute per 5 secondi per essere sicuro di essersi iniettato l'intera dose. Non strofini la sede cutanea dove ha effettuato l'iniezione. Si assicuri che il luogo di iniezione sia distante almeno un centimetro da quello usato la volta precedente e si ricordi di ruotare la sede di iniezione, come le è stato detto.

## Dopo l'iniezione

- Non appena ha terminato l'iniezione, tolga l'ago dalla penna usando il cappuccio esterno dell'ago. Tale operazione le consentirà di mantenere l'insulina sterile, di evitare una fuoriuscita del farmaco, di interrompere il passaggio di aria nella penna e di impedire un intasamento dell'ago. **Non condivide con altri i suoi aghi.** Non condivide con altri la sua penna. Riposizioni il cappuccio sulla penna.

## Iniezioni successive

- Ogni volta che usa una penna deve utilizzare un ago nuovo. Prima di ogni iniezione, elimini eventuali bolle d'aria. Può accertarsi di quanta insulina è rimasta tenendo la penna in posizione verticale, con l'ago rivolto verso il basso. La graduazione sulla cartuccia indicherà approssimativamente le unità residue.

- Non misceli altre insuline nella sua penna. Una volta che la penna è vuota, non la riutilizzi. Per favore se ne sbarazzi con oculatezza. Il farmacista, o il personale del centro antidiabetico le diranno come fare.

### **Se prende più Humalog BASAL di quanto deve**

Se prende più Humalog BASAL di quanto deve, può verificarsi una diminuzione del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Se il livello di zucchero nel sangue è basso, mangi delle tavolette di glucosio, dello zucchero o assuma una bevanda zuccherata. Poi mangi frutta, biscotti o un panino, come le ha suggerito il medico e stia a riposo. Spesso questo è sufficiente per contrastare un'ipoglicemia lieve, o un sovradosaggio di insulina di modesta entità. Se si accorge che sta peggiorando e ha il respiro corto e la cute impallidisce, informi immediatamente il medico. Una iniezione di glucagone può trattare ipoglicemie abbastanza gravi. Assuma del glucosio o zucchero dopo l'iniezione di glucagone. Se non ottiene una risposta positiva con il glucagone, deve essere ricoverato in ospedale. Chieda al medico informazioni sull'impiego del glucagone.

### **Se dimentica di usare Humalog BASAL**

Se prende meno Humalog BASAL di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Controlli il suo livello di zucchero nel sangue.

Ipoglicemie (basso livello di zucchero nel sangue) o iperglicemie (alto livello di zucchero nel sangue) non trattate adeguatamente possono diventare molto gravi e causare mal di testa, nausea, vomito, disidratazione, perdita di conoscenza, coma e perfino morte (vedere i paragrafi A e B della sezione 4 "Possibili effetti indesiderati").

- Tenga sempre di scorta alcune siringhe ed un flaconcino di Humalog BASAL, oppure una penna di riserva e delle cartucce, nel caso che lei perda la sua penna o che questa risulti danneggiata.
- Porti sempre con sé un documento che indichi che è diabetico.
- Porti sempre con sé dello zucchero.

### **Se interrompe il trattamento con Humalog BASAL**

Se prende meno Humalog BASAL di quanto ha bisogno, può verificarsi un aumento del livello di zucchero nel sangue. Non cambi tipo di insulina, se non dietro prescrizione medica.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo prodotto, si rivolga al medico o al farmacista.

## **4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI**

Come tutti i medicinali, Humalog BASAL può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

L'allergia locale è comune (da  $\geq 1/100$  a  $<1/10$ ). In alcune persone, nel punto di iniezione la cute può presentarsi arrossata, gonfia e pruriginosa. Di solito, tale reazione scompare in alcuni giorni o alcune settimane. Se ciò si verifica, informi il medico.

L'allergia sistemica è rara (da  $\geq 1/10.000$  a  $<1/1.000$ ). I sintomi sono:

- |                                      |  |
|--------------------------------------|--|
| • eruzione cutanea in tutto il corpo | • abbassamento della pressione arteriosa |
| • respirazione difficoltosa          | • battito cardiaco accelerato            |
| • dispnea                            | • sudorazione                            |

Se ritiene che Humalog BASAL le stia causando questo tipo di allergia all'insulina, avverta immediatamente il medico.

La lipodistrofia (ispessimento o formazione di lieve depressione della cute) non è comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $<1/100$ ). Se le sembra che la cute si stia ispessendo o che vi sia formazione di lieve depressione nella sede di iniezione, informi il medico.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati si aggrava, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

## Comuni problemi del diabete

### A. Ipoglicemia

Ipoglicemia (basso livello di zucchero nel sangue) significa che non c'è abbastanza zucchero nel sangue. L'ipoglicemia può essere causata da:

- una dose eccessiva di Humalog BASAL o di un'altra insulina;
- un ritardo o la mancata assunzione di un pasto, o un cambiamento nella dieta;
- un esercizio od un lavoro fisico eccessivo effettuato immediatamente prima o dopo l'assunzione di un pasto;
- un'infezione o qualche altro disturbo (specialmente diarrea o vomito);
- una variazione nel fabbisogno di insulina;
- un peggioramento di un preesistente disturbo ai reni o al fegato.

Gli alcolici ed alcuni farmaci possono interferire con il suo livello di zucchero nel sangue.

Di solito, i primi sintomi di ipoglicemia insorgono rapidamente e comprendono:

- stanchezza
- nervosismo o agitazione
- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- malessere
- sudore freddo

Se non è in grado di riconoscere i sintomi premonitori dell'ipoglicemia eviti situazioni, come ad esempio la guida di un autoveicolo, nelle quali l'ipoglicemia potrebbe mettere a rischio lei od altri.

### B. Iperglicemia e chetoacidosi diabetica

Iperglicemia (troppo zucchero nel sangue), significa che nel suo organismo non c'è abbastanza insulina. L'iperglicemia può essere causata da:

- mancata assunzione di Humalog o di un'altra insulina;
- assunzione di una dose di insulina inferiore a quella prescritta dal medico;
- assunzione di cibo in quantità molto superiore a quella consentita dalla dieta;
- febbre, infezione o una forte emozione.

L'iperglicemia può portare a chetoacidosi diabetica. I primi sintomi insorgono lentamente, nell'arco di molte ore o giorni. Essi comprendono:

- sensazione di sonnolenza
- arrossamento del viso
- sete
- inappetenza
- alito dall'odore di frutta
- sensazione di malessere

Respiro pesante e pulsazioni rapide sono sintomi gravi. **Cerchi immediatamente un'assistenza medica.**

### C. Malattie

Se ha una malattia, in particolare se si sente o sta male, il suo fabbisogno insulinico può variare.

**Anche quando non sta mangiando normalmente, ha comunque bisogno di insulina.** Faccia l'esame delle urine e del sangue; quando sta male segua le precauzioni che già conosce ed informi il medico.

## 5. COME CONSERVARE HUMALOG BASAL KWIKPEN

Prima dell'uso conservare Humalog BASAL KwikPen in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso conservare Humalog BASAL KwikPen a temperatura ambiente (15° - 30°C) ed eliminarla dopo 21 giorni. Non tenere il prodotto vicino ad una fonte di calore o alla luce diretta del

sole. Non conservi in frigorifero la KwikPen che sta usando. La KwikPen non deve essere conservata con l'ago inserito.

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Humalog BASAL KwikPen dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta e sulla confezione. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Non usi Humalog BASAL KwikPen se sono presenti residui galleggianti o particelle bianche aderenti al fondo o alle pareti della cartuccia, che conferiscono ad essa un aspetto ghiacciato. Controlli tutto questo prima di ogni iniezione.

I medicinali non devono essere gettati nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. ALTRE INFORMAZIONI**

### **Cosa contiene Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile**

- Il principio attivo è l'insulina lispro. L'insulina lispro viene preparata in laboratorio con una tecnologia detta "DNA ricombinante". È una forma modificata di insulina umana, ed è quindi diversa dalle altre insuline di origine umana od animale. L'insulina lispro è strutturalmente simile all'insulina umana, che è un ormone naturale prodotto dal pancreas.
- Gli eccipienti sono protamina solfato, *m*-cresolo, fenolo, glicerolo, sodio fosfato bibasico 7H<sub>2</sub>O, zinco ossido ed acqua per preparazioni iniettabili. Sodio idrossido o acido cloridrico possono essere stati aggiunti per aggiustare il pH.

### **Descrizione dell'aspetto di Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile e contenuto della confezione**

Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile è una sospensione bianca sterile e contiene 100 unità di insulina lispro per ogni millilitro (100 U/ml) di sospensione iniettabile. L'insulina lispro contenuta in Humalog BASAL è presente in sospensione insieme al solfato di protamina. Ogni Humalog BASAL KwikPen contiene 300 unità (3 millilitri). Humalog BASAL KwikPen è disponibile in una confezione da 5 penne preriempite o in una confezione multipla di 2 confezioni da 5 penne preriempite. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. Humalog BASAL contenuto nella penna è lo stesso prodotto contenuto in Humalog BASAL cartucce. Nella penna è già presente la cartuccia. Quando la penna è vuota, non può riutilizzarla.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore**

Humalog BASAL 100 U/ml KwikPen sospensione iniettabile è prodotto da:

- Lilly France S.A.S., Rue du Colonel Lilly, 67640 Fegersheim, Francia.
- Lilly Pharma Fertigung und Distribution GmbH & Co. KG, Teichweg 3, 35396 Giessen, Germania.

L'autorizzazione alla immissione in commercio appartiene alla Eli Lilly Nederland B.V., Grootslag 1-5, 3991 RA Houten, Paesi Bassi.

Per ulteriori informazioni su Humalog BASAL KwikPen, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

**Belgique/België/Belgien**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**Luxembourg/Luxemburg**

Eli Lilly Benelux S.A.  
Tél/Tel: + 32-(0)2 548 84 84

**България**

ТП "Ели Лили Недерланд" Б.В. - България  
тел. + 359 2 491 41 40

**Magyarország**

Lilly Hungária Kft.  
Tel: + 36 1 328 5100

**Česká republika**

ELI LILLY ČR, s.r.o.  
Tel: + 420 234 664 111

**Malta**

Charles de Giorgio Ltd.  
Tel: + 356 25600 500

**Danmark**

Eli Lilly Danmark A/S  
Tlf: +45 45 26 6100

**Nederland**

Eli Lilly Nederland B.V.  
Tel: + 31-(0) 30 60 25 800

**Deutschland**

Lilly Deutschland GmbH  
Tel. + 49-(0) 6172 273 2222

**Norge**

Eli Lilly Norge A.S.  
Tlf: + 47 22 88 18 00

**Eesti**

Eli Lilly Holdings Limited Eesti filiaal  
Tel: +3726441100

**Österreich**

Eli Lilly Ges. m.b.H.  
Tel: + 43-(0) 1 711 780

**Ελλάδα**

ΦΑΡΜΑΣΕΡΒ-ΛΙΛΛΥ Α.Ε.Β.Ε.  
Τηλ: +30 210 629 4600

**Polska**

Eli Lilly Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 440 33 00

**España**

Lilly S.A.  
Tel: + 34-91 663 50 00

**Portugal**

Lilly Portugal - Produtos Farmacêuticos, Lda  
Tel: + 351-21-4126600

**France**

Lilly France S.A.S.  
Tél: +33-(0) 1 55 49 34 34

**România**

Eli Lilly România S.R.L.  
Tel: + 40 21 4023000

**Ireland**

Eli Lilly and Company (Ireland) Limited  
Tel: + 353-(0) 1 661 4377

**Slovenija**

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o.  
Tel: +386 (0) 1 580 00 10

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími + 354 540 8000

**Slovenská republika**

Eli Lilly Slovakia, s.r.o.  
Tel: + 421 220 663 111

**Italia**

Eli Lilly Italia S.p.A.  
Tel: + 39- 055 42571

**Suomi/Finland**

Oy Eli Lilly Finland Ab  
Puh/Tel: + 358-(0) 9 85 45 250

**Κύπρος**

Phadisco Ltd  
Τηλ: +357 22 715000

**Sverige**

Eli Lilly Sweden AB  
Tel: + 46-(0) 8 7378800

**Latvija**

**United Kingdom**

Eli Lilly Holdings Limited pārstāvniecība Latvijā  
Tel: +371 67364000

Eli Lilly and Company Limited  
Tel: + 44-(0) 1256 315999

**Lietuva**

Eli Lilly Holdings Limited atstovybė  
Tel. +370 (5) 2649600

**Questo foglio è stato approvato l'ultima volta il {MM/AAAA}.**

**MANUALE DI ISTRUZIONI PER L'USO**

Il testo del manuale di istruzioni per l'uso viene riportato più avanti.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>

## MANUALE DI ISTRUZIONI PER L'USO

*KwikPen*<sup>TM</sup>

Dispositivo per la somministrazione di insulina



Lilly

### Introduzione

**KwikPen**<sup>TM</sup> è progettata per un facile impiego. E' un dispositivo a penna contenente 3 ml (300 unità) di insulina 100 U/ml. Può somministrarsi da 1 a 60 unità di insulina con un'unica iniezione. Può selezionare la sua dose con incrementi di un'unità per volta. Se seleziona troppe unità, può correggere la dose senza sprecare insulina.

Prima di usare KwikPen, legga tutto il manuale in modo completo e segua attentamente le istruzioni. Se non segue queste istruzioni in modo completo, può iniettarsi insulina in quantità eccessiva o insufficiente.

La sua KwikPen deve essere usata solo per le sue iniezioni. Non condivida con altri la sua penna o gli aghi. Usi un ago nuovo per ogni iniezione.

Se qualche componente della penna appare rotto o danneggiato, **NON USI LA PENNA**. Porti sempre con sé una penna in più nel caso che la sua vada perduta o risulti danneggiata.

Questa penna non deve essere usata da non vedenti o da coloro che hanno difficoltà visive senza l'assistenza di persone istruite ad usarla.

### Preparazione della KwikPen

#### Note importanti

- Legga e segua le istruzioni riportate nel foglio illustrativo dell'insulina.
- Prima di ogni iniezione controlli la data di scadenza riportata nell'etichetta sulla sua penna e si assicuri di usare il tipo corretto di insulina. Non rimuova l'etichetta sulla penna.

Nota: Il colore del pulsante selettore della dose della sua KwikPen corrisponde alla striscia del colore, specifico per ogni tipo di insulina, che appare sull'etichetta della penna. In questo manuale di istruzioni per l'uso, il pulsante selettore della dose è di colore grigio. Il corpo della penna è di colore blu per indicare che contiene un prodotto della famiglia Humalog.

#### Colore identificativo del pulsante selettore della dose:

			
Humalog	Humalog Mix25	Humalog Mix50	Humalog Basal

- Il medico le ha prescritto il tipo di insulina più adatto a lei. **Qualsiasi modifica della terapia insulinica deve essere fatta soltanto a seguito di una supervisione da parte del medico.**
- **KwikPen** è raccomandata per un impiego con aghi per penna della Becton Dickinson and Company (BD).
- Si assicuri che l'ago sia completamente inserito sulla penna prima dell'uso.
- Conservi queste istruzioni per il futuro.

### **Domande frequenti sulla preparazione della KwikPen**

- **Come deve essere l'aspetto dell'insulina?** Alcune insuline sono torbide mentre altre sono limpide, si assicuri di verificare l'aspetto dell'insulina che usa con quanto indicato sul foglio illustrativo dell'insulina.
- **Che cosa faccio se la mia dose è superiore a 60 unità?** Se la sua dose è superiore a 60 unità di insulina, saranno necessarie più iniezioni oppure può contattare il personale sanitario.
- **Perché devo usare un ago nuovo per ogni iniezione?** Se sono aghi già usati, potrebbe iniettarsi una quantità errata di insulina, causare un'ostruzione dell'ago o un blocco della penna, oppure un'infezione, perchè la sterilità non viene garantita.
- **Che cosa devo fare se non sono sicuro delle quantità di insulina che rimane nella mia cartuccia?** Tenga la penna con la punta dell'ago rivolta verso il basso. La graduazione sul contenitore trasparente della cartuccia indica una stima del numero di unità di insulina rimaste. **Questi numeri NON devono essere usati per calcolare una dose di insulina.**
- **Che cosa devo fare se non riesco a rimuovere il cappuccio della penna?** Tolga il cappuccio tenendolo in maniera dritta rispetto alla penna. Se sta avendo difficoltà a rimuovere il cappuccio, lo giri delicatamente avanti e indietro per riallinearlo e poi lo tolga tenendolo in maniera dritta rispetto alla penna.

### **Caricamento della KwikPen**

#### **Note importanti**

- **Carichi la penna ogni volta.** La penna deve essere caricata finché non vede una fuoriuscita continua di insulina prima di ogni iniezione per assicurarsi che sia pronta per la somministrazione della dose di insulina.
- **Se non carica la penna finché non vede una fuoriuscita continua di insulina, può iniettarsi insulina in quantità eccessiva o insufficiente.**

#### **Domande frequenti sul caricamento**

- **Perché devo caricare la penna prima di ogni somministrazione?**
  1. Questo assicura che la penna è pronta per la somministrazione della dose.
  2. Assicura una fuoriuscita continua (flusso) di insulina dalla punta dell'ago quando preme il pulsante selettore della dose.
  3. Rimuove l'aria che si può formare nell'ago o nella cartuccia di insulina durante il normale uso.
- **Che cosa devo fare se, quando carico la KwikPen, non posso premere completamente il pulsante selettore della dose?**
  1. Inserire un ago nuovo.
  2. Caricare la penna.

- **Che cosa devo fare se vedo delle bolle d'aria nella cartuccia?** Deve caricare la penna. Ricordi di non conservare la penna con l'ago inserito perchè ciò può causare la formazione di bolle d'aria nella cartuccia di insulina. Una piccola bolla d'aria non avrà influenza sulla sua dose di insulina e può continuare a somministrarsi la sua dose abituale.

### Iniezione della dose

#### Note importanti

- Segua le istruzioni per effettuare l'iniezione raccomandate dal personale sanitario.
- Si assicuri di ricevere la sua dose completa di insulina premendo e continuando a tenere premuto il pulsante selettore della dose e **contando lentamente fino a 5** prima di rimuovere l'ago dalla cute. Se c'è una fuoriuscita di insulina dalla penna può non aver tenuto l'ago nella cute abbastanza a lungo.
- La penna non permetterà di selezionare un numero di unità di insulina maggiore di quelle rimaste nella penna.
- Se la sua dose è maggiore del numero di unità di insulina rimaste nella penna, può o somministrarsi la quantità rimasta nella penna che sta usando e poi usare una nuova penna per completare la dose OPPURE somministrarsi l'intera dose con una nuova penna.
- Non provi ad iniettarsi l'insulina *ruotando* il pulsante selettore della dose. Ruotando il pulsante selettore della dose NON riceverà la sua dose di insulina. **Per iniettare la dose, deve PREMERE il pulsante selettore della dose fino in fondo.**
- Non tenti di modificare la dose mentre sta facendo l'iniezione.
- Le istruzioni riguardo la gestione degli aghi non sostituiscono le procedure sanitarie e/o istituzionali locali.
- Rimuovere l'ago dopo ogni iniezione.

#### Domande frequenti sulla somministrazione della dose

- **Perchè è difficile premere il pulsante selettore della dose quando provo ad effettuare l'iniezione?**
  1. L'ago può essere ostruito. Provi ad inserire un nuovo ago. Mentre fa questo, potrebbe vedere l'insulina fuoriuscire dall'ago. Poi carichi la penna.
  2. Premere il pulsante selettore della dose velocemente può rendere il pulsante selettore della dose più duro da spingere.
  3. L'uso di un ago con diametro maggiore renderà più facile premere il pulsante selettore della dose durante l'iniezione. Chieda al medico quale ago sia migliore per lei.
  4. Se dopo i precedenti passaggi continua ad essere difficile premere il pulsante selettore della dose, potrebbe avere bisogno di una nuova penna.
- **Che cosa devo fare se la KwikPen è bloccata?** La penna è bloccata se è difficile iniettare una dose o selezionare una dose. Per risolvere il blocco:
  1. Inserisca un ago nuovo. Mentre fa questo, potrebbe vedere l'insulina fuoriuscire dall'ago.
  2. Carichi la penna.
  3. Selezioni la dose ed esegua l'iniezione.

Non provare a lubrificare la penna perché questo può danneggiare il meccanismo.

Il pulsante selettore della dose può diventare più duro da spingere se l'interno della vostra penna si sporca di materiale estraneo (sporco, polvere, cibo, insulina o altri liquidi). Evitare di fare entrare materiale estraneo nella penna.

- **Perchè si verifica fuoriuscita di insulina dall'ago dopo che ho completato l'iniezione della dose?** Può aver rimosso l'ago dalla cute troppo velocemente.
  1. Si assicuri di vedere uno 0 nella finestrella di Dosaggio.

2. Per la somministrazione della dose successiva, **prema e continui a tenere premuto** il pulsante selettore della dose e **conti lentamente fino a 5** prima di rimuovere l'ago dalla cute.
- **Che cosa devo fare se ho selezionato la dose ed il pulsante selettore della dose è stato premuto accidentalmente senza che l'ago fosse inserito?**
    1. Ripselezioni lo zero
    2. Inserisca un ago nuovo.
    3. Carichi la penna.
    4. Selezioni la dose ed esegua l'iniezione.
  - **Che cosa devo fare se ho selezionato una dose errata (eccessiva o insufficiente)?** Ruoti il pulsante selettore della dose in avanti o indietro per correggere la dose.
  - **Che cosa devo fare se vedo la fuoriuscita di insulina dall'ago della penna mentre seleziono o correggo la dose ?** Non inietti la dose perché potrebbe non somministrarsi la dose completa. Riporti la penna sullo zero e carichi la penna di nuovo (vedere “**Uso abituale**” al paragrafo “Caricamento della KwikPen”, operazioni descritte dal punto 2B al punto 2D). Selezioni la dose ed esegua l'iniezione.
  - **Che cosa devo fare se non è possibile selezionare l'intera dose?** La penna non permetterà di selezionare una dose maggiore del numero di unità di insulina rimaste nella cartuccia. Per esempio, se ha bisogno di 31 unità e nella cartuccia ne sono rimaste solo 25 non potrà selezionarne più di 25. Non ne provi a selezionare di più. Se nella penna rimane una dose incompleta, può:
    1. Somministrarsi la dose incompleta e poi somministrarsi la dose rimanente usando una nuova penna.
    - oppure
    2. Somministrarsi l'intera dose con una nuova penna.
  - **Perché non posso selezionare la dose per usare la piccola quantità di insulina che rimane nella mia cartuccia?** La penna è progettata per la somministrazione di almeno 300 unità di insulina. La penna così come progettata evita che la cartuccia si svuoti completamente perché la piccola quantità di insulina che rimane non può essere somministrata in maniera accurata.

### Conservazione ed eliminazione

#### **Note importanti**

- Prima dell'uso conservi la penna in frigorifero (2°C - 8°C). Non usare la penna se è stata congelata.
- Durante l'uso tenga la penna a temperatura ambiente e lontana da una fonte di calore e dalla luce diretta del sole.
- Non conservi la penna con l'ago inserito. Se l'ago viene lasciato inserito, potrebbe uscire insulina dalla penna, l'insulina potrebbe seccarsi all'interno dell'ago causando l'ostruzione dell'ago o la formazione di bolle d'aria nella cartuccia.
- Legga il Foglio Illustrativo per le istruzioni complete per la conservazione dell'insulina.
- Dopo il primo impiego la penna non deve essere usata oltre il tempo indicato sul foglio illustrativo dell'insulina. Getti via gli aghi usati in un contenitore resistente alla perforazione o come le è stato indicato dal personale sanitario.
- Elimini le penne usate come le è stato indicato dal personale sanitario e senza l'ago inserito.
- Tenga la penna fuori dalla portata dei bambini.

**Se ha qualsiasi domanda o problema con la sua penna KwikPen, contatti il personale sanitario per avere assistenza.**

### Preparazione

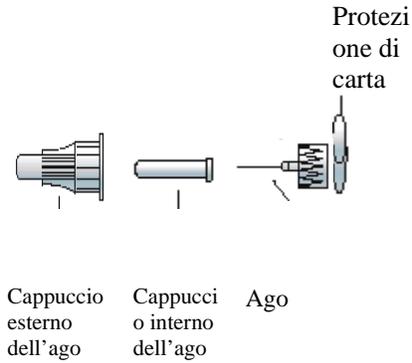
Si assicuri di avere i seguenti oggetti:

- Una **KwikPen**
- Un nuovo ago per la penna
- Batuffolo di cotone imbevuto di alcool

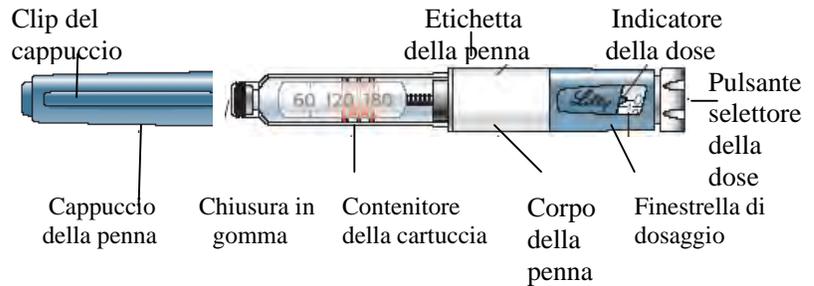
### Componenti della penna

KwikPen e Ago\* \*in vendita separatamente

### Componenti dell'ago per la penna (Gli aghi non sono inclusi)



### Componenti della KwikPen



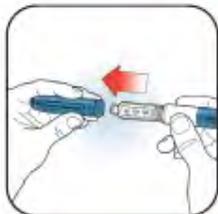
### Colore identificativo del pulsante selettore della dose:

 Humalog	 Humalog Mix25	 Humalog Mix50	 Humalog Basal
--	--	--	--

Uso abituale Segua queste istruzioni prima di ogni iniezione

### 1. Preparazione della KwikPen

A.



Tolga il cappuccio tenendolo in maniera diritta rispetto alla penna. **Non rimuova l'etichetta della penna.**

Si assicuri di controllare l'insulina per:

- Tipo
- Data di scadenza
- Aspetto

Attenzione: legga sempre l'etichetta della penna per essere sicuro di usare il tipo corretto di insulina.

B.



**Solo per insulina con aspetto torbido:**

Ruoti delicatamente la penna per dieci volte e la capovolga per dieci volte. L'insulina deve apparire uniformemente mescolata.

C.



Rimuova la linguetta di carta dal cappuccio esterno dell'ago.

Usi un batuffolo di cotone imbevuto di alcool per pulire la chiusura in gomma posta all'estremità del contenitore della cartuccia.

D.



Inserisca l'ago coperto dal cappuccio in **maniera diritta** sull'estremità della penna.

Ruoti l'ago finché risulta ben fissato.

## 2. Caricamento della KwikPen

**Cautela:** Se non carica la penna finché non vede una fuoriuscita continua di insulina prima di ogni iniezione, può iniettarsi insulina in quantità eccessiva o insufficiente.

A.



Rimuova il cappuccio esterno dell'ago. **Non** lo getti via.

Rimuova il cappuccio interno dell'ago e lo getti via.

B.



Selezioni 2 Unità ruotando il pulsante selettore della dose.

C.



Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto.

Picchiatti la cartuccia per raccogliere l'aria in superficie al fine di rimuoverla.

D.

Con l'ago rivolto verso l'alto preme il pulsante selettore della dose finché si ferma ed uno 0 appare nella finestrella di dosaggio. Tenga premuto il pulsante selettore della dose e **conti lentamente fino a 5**. Il caricamento è completato quando appare una fuoriuscita continua (flusso) di insulina dalla punta dell'ago. Se non appare una fuoriuscita continua di insulina, ripeta le operazioni di caricamento dal punto 2B al punto 2D fino a quattro volte.

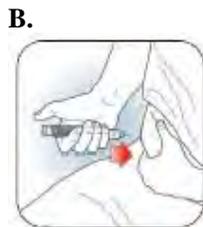


Nota: Se non vede una fuoriuscita continua di insulina dalla punta dell'ago ed è più difficile selezionare la dose, cambi l'ago e carichi la penna.

### 3. Iniezione della dose



Ruota il pulsante selettore della dose fino al numero di unità che deve somministrarsi. Se seleziona troppe unità corregga la dose ruotando indietro il pulsante selettore della dose



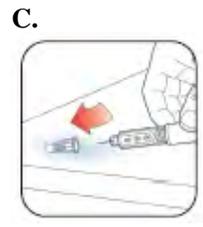
Inserisca l'ago sotto la cute secondo la tecnica di iniezione come le ha insegnato il personale sanitario.

Posizioni il pollice sul pulsante selettore della dose e lo preme in maniera costante finché si ferma.



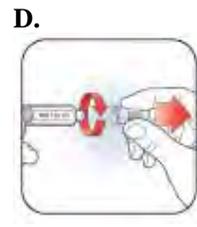
Per iniettare l'intera dose tenga premuto il pulsante selettore della dose e **conti lentamente fino a 5**. Rimuova l'ago dalla cute.

Nota: Si accerti di vedere uno 0 nella finestrella di dosaggio per essere sicuro di ricevere l'intera dose.

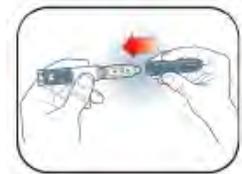


Riponga con attenzione il cappuccio esterno sull'ago.

Nota: Rimuova l'ago dopo ogni iniezione per evitare che entri aria nella cartuccia. Non conservi la penna con l'ago inserito.

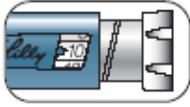


Rimuova l'ago con il cappuccio svitandolo e lo getti via come indicato dal personale sanitario.

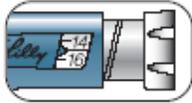


Riposizioni il cappuccio sulla penna tenendolo con la clip del cappuccio allineata alla finestrella di dosaggio e premendolo in maniera diritta rispetto alla penna.

**Esempio:** sono indicate 10 unità.



**Esempio:** sono indicate 15 unità.



I numeri **pari** appaiono in cifra sul quadrante della finestrella di dosaggio. I numeri **dispari**, dopo il numero uno, sono indicati dalle linee continue.

Nota: La penna non permetterà di selezionare un numero di unità maggiore di quelle rimaste nella penna.