

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

## 5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

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

### 6.2 Incompatibilità

**Flaconcino**  
Questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.  
**Cartuccia, KwikPen, Junior KwikPen e Tempo Pen**  
Questi medicinali non devono essere miscelati con nessun'altra insulina o qualsiasi altro medicinale.

### 6.3 Periodo di validità

**Prima dell'uso**  
3 anni.  
**Dopo il primo utilizzo/dopo l'inserimento della cartuccia nella penna**  
28 giorni.

### 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non congelare. Non esporre ad un calore eccessivo o alla luce diretta del sole.  
**Prima dell'uso**  
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).  
**Dopo il primo utilizzo/dopo l'inserimento della cartuccia nella penna**  
**Flaconcino**  
Conservare in frigorifero (2°C - 8°C) o a temperatura inferiore a 30°C.  
**Cartuccia**  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna con la cartuccia inserita non deve essere conservata con l'ago inserito.  
**KwikPen, Junior KwikPen e Tempo Pen**  
Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Non refrigerare. La penna preriempita non deve essere conservata con l'ago inserito.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

### Flaconcino

La soluzione è contenuta in flaconcini di vetro flint tipo I, sigillati con tappi in butile o alobutile e chiusi saldamente con ghiera di alluminio. Può essere usato dimeticonico o emulsione di silicone per trattare il tappo del flaconcino. Flaconcino da 10 ml: confezioni da 1 o 2 o confezione multipla da 5 (5 confezioni da 1). È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### Cartuccia

La soluzione è contenuta in cartucce di vetro flint tipo I, sigillate con chiusure a disco in butile o alobutile e testine a stantuffo, e chiuse saldamente con ghiera di alluminio. Può essere usato dimeticonico o emulsione di silicone per trattare il pistoncino della cartuccia e/o il vetro della cartuccia. Cartuccia da 3 ml: confezioni da 5 o 10. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

### KwikPen

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

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

### Junior KwikPen

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

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

### Tempo Pen

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

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

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Per prevenire la possibile trasmissione di patologie, ciascuna cartuccia o penna preriempita deve essere utilizzata da un solo paziente, anche se l'ago inserito nel dispositivo di somministrazione viene cambiato. I pazienti che usano i flaconcini non devono mai condividere aghi o siringhe. Il paziente deve buttare via l'ago dopo ogni iniezione. La soluzione di Humalog deve essere limpida e incolore. Non usare Humalog se appare torbido, addensato, leggermente colorato o se sono visibili particelle solide. Non miscelare l'insulina in flaconcini con l'insulina in cartucce (vedere paragrafo 6.2).

### Preparazione di una dose

#### Flaconcino

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

#### i) Humalog

1. Lavarsi le mani.

2. Se si usa un flaconcino nuovo, togliere la capsula di plastica di protezione, ma **non** togliere il tappo.
3. Se lo schema posologico richiede la somministrazione contemporanea di insulina basale ed Humalog, le due insuline possono essere miscelate nella siringa. Se si miscelano le insuline, attenersi alle istruzioni per la miscelazione riportate al punto (ii) e al paragrafo 6.2.
4. Aspirare nella siringa una quantità d'aria equivalente alla dose prescritta di Humalog. Passare un tampone imbevuto di disinfettante sulla parte superiore del flaconcino. Inserire l'ago attraverso la parte superiore di gomma del flaconcino di Humalog e iniettare l'aria nel flaconcino.
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 finché 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 finché le bolle d'aria non saliranno in superficie. Spingerle fuori con lo stantuffo e aspirare la dose prevista.
7. Togliere l'ago dal flaconcino di Humalog e inserirlo nel flaconcino dell'insulina ad azione prolungata. Capovolgere il flaconcino e la siringa. Tenere il flaconcino e la siringa saldamente con una mano e agitare leggermente. Essendosi assicurati che la punta dell'ago sia nell'insulina, prelevare la dose di insulina ad azione prolungata.
8. Togliere l'ago e poggiare la siringa in modo tale che l'ago non venga a contatto con alcuna superficie.

#### Cartuccia

Le cartucce di Humalog devono essere utilizzate con una penna per insulina riutilizzabile Lilly e non devono essere utilizzate con nessun'altra penna riutilizzabile poiché l'accuratezza del dosaggio non è stata stabilita con altre penne. Per il caricamento della penna, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'iniezione di insulina devono essere seguite le istruzioni contenute in ogni singola penna.

#### KwikPen, Junior KwikPen e Tempo Pen

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

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

#### Iniezione di una dose

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

1. Lavarsi le mani
2. Scegliere la sede cutanea ove praticare l'iniezione.
3. Disinfettare la cute seguendo le istruzioni ricevute.
4. Stabilizzare la cute spianandola o sollevando con un pizzico un'ampia superficie cutanea. Inserire l'ago ed iniettare seguendo le istruzioni ricevute.
5. Estrarre l'ago dalla cute e praticare sul punto di iniezione una leggera pressione per alcuni secondi. Non strofinare l'area.
6. Gettare via la siringa e l'ago in modo sicuro. In caso di utilizzo di un dispositivo per iniezione usare il cappuccio esterno dell'ago, svitare l'ago e smaltirlo in modo sicuro.
7. La sede di iniezione deve essere ruotata in modo tale che la stessa sede non venga usata con una frequenza maggiore di una volta al mese circa.

#### Humalog Tempo Pen

La Tempo Pen è progettata per funzionare con il Tempo Smart Button. Il Tempo Smart Button è un prodotto opzionale che può essere collegato al pulsante selettore della dose della Tempo Pen e aiuta a trasmettere informazioni sulla dose di Humalog dalla Tempo Pen a un'applicazione mobile compatibile. La Tempo Pen inietta insulina con o senza il Tempo Smart Button collegato. Per trasmettere dati all'applicazione mobile, seguire le istruzioni fornite con il Tempo Smart Button e le istruzioni fornite con l'applicazione mobile. Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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

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

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

EU/1/96/007/002

EU/1/96/007/004

EU/1/96/007/020

EU/1/96/007/021

EU/1/96/007/023

EU/1/96/007/031

EU/1/96/007/032

EU/1/96/007/043

EU/1/96/007/044

EU/1/96/007/045

EU/1/96/007/046

EU/1/96/007/047

## 9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 30 Aprile 1996

Data dell'ultimo rinnovo: 30 Aprile 2006

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

3 settembre 2020

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

**CLASSE DI RIMBORSABILITÀ:** A, RR

#### PREZZO AL PUBBLICO:

Humalog® KwikPen™ 3 ml 5 penne € 47,76

Humalog® Junior KwikPen™ 3 ml 5 penne € 47,76

PP-HI-IT-0456 — Data di deposito AIFA 28/09/2020

Humalog® KwikPen™

insulina lispro 100unità/ml

Humalog® Junior KwikPen™

insulina lispro 100unità/ml

## RIASSUNTO CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

#### Flaconcino

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

#### Cartuccia

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

#### KwikPen e Tempo Pen

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

#### Junior KwikPen

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

\* Prodotto in *E. Coli* con tecnologia del DNA ricombinante. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione acquosa limpida, incolore.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

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

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

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

#### Junior KwikPen

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

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

Humalog somministrato per via sottocutanea agisce più rapidamente e la durata d'azione è minore (2-5 ore) rispetto all'insulina solubile. Questa rapida comparsa dell'attività fa sì che l'iniezione di Humalog (o, nel caso di somministrazione mediante infusione sottocutanea continua, il bolo di Humalog) possa essere somministrato molto vicino ai pasti. La durata di azione di qualsiasi insulina può variare notevolmente in diversi individui o, nello stesso individuo, in diverse occasioni. Indipendentemente dalla sede d'iniezione permane una comparsa di attività più veloce rispetto all'insulina umana solubile.

Come con tutti i preparati insulinici, la durata d'azione di Humalog dipende da diversi fattori come dose, sito di iniezione, flusso ematico, temperatura corporea ed attività fisica del paziente.

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

#### Popolazioni particolari

##### Compromissione renale

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

##### Compromissione epatica

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

##### Popolazione pediatrica

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

##### Metodo di somministrazione

##### Uso sottocutaneo

Humalog deve essere somministrato mediante iniezione sottocutanea.

La KwikPen, la Junior KwikPen e la Tempo Pen sono adatte soltanto per iniezioni sottocutanee. Humalog in cartucce è

adatto soltanto per iniezioni sottocutanee con una penna riutilizzabile Lilly o con sistemi di microinfusione compatibili per l'infusione sottocutanea continua di insulina (*continuous subcutaneous insulin infusion* - CSII).

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

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

**Humalog KwikPen**

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

**Humalog Tempo Pen**

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

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

**Impiego di Humalog in microinfusori per insulina**

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

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

**Somministrazione endovenosa di insulina**

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

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

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

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

#### 4.3 Controindicazioni

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

#### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

**Tracciabilità**

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

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

**Flaconcino**

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

**Ipglicemia e iperglicemia**

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

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

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

**Tecnica di iniezione**

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

**Fabbisogno di insulina e aggiustamenti posologici**

Il fabbisogno di insulina può aumentare nel corso di malattie o

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

**Uso di Humalog in associazione a pioglitazone**

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

**Evitare errori terapeutici**

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ogni iniezione per evitare scambi accidentali tra le due differenti concentrazioni di Humalog KwikPen e con altri prodotti contenenti insulina. I pazienti devono verificare visivamente le unità selezionate sul contatore della dose della penna. Pertanto, il requisito per i pazienti per poter effettuare l'autoiniezione è di essere in grado di leggere il contatore della dose sulla penna. I pazienti che sono non vedenti o che hanno scarsa acuità visiva devono essere istruiti a ricercare sempre aiuto/assistenza da un'altra persona che abbia una buona capacità visiva e sia addestrata all'uso della penna per l'insulina.

**Tempo Pen**

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

**Eccipienti**

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

#### 4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Il fabbisogno di insulina può aumentare per la contemporanea somministrazione di prodotti medicinali con attività iperglicemizzante come i contraccettivi orali, i corticosteroidi o durante terapia sostitutiva con ormoni tiroidei, il danazolo, i beta<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 (vedere paragrafo 4.4).

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

**Gravidanza**

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

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

**Allattamento**

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

**Fertilità**

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

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

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

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

#### 4.8 Effetti indesiderati

**Riassunto del profilo di sicurezza**

L'ipoglicemia è l'effetto indesiderato più frequente conseguente alla terapia insulinica cui il paziente diabetico può andare incontro.

L'ipoglicemia grave può condurre ad una perdita di conoscenza e, in casi estremi, a morte. Non è riportata nessuna frequenza specifica per l'ipoglicemia, poiché l'ipoglicemia è il risultato sia della dose di insulina che di altri fattori, come ad esempio il regime dietetico e l'attività fisica del paziente.

**Tabella delle reazioni avverse**

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

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

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

**Descrizione delle reazioni avverse selezionate**

**Allergia locale**

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

**Allergia sistemica**

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

**Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

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

**Edema**

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

**Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### 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 risolvono 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 consentono. I soggetti che non rispondono al glucagone dovranno ricevere una soluzione di glucosio per via endovenosa.

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

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

#### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

##### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

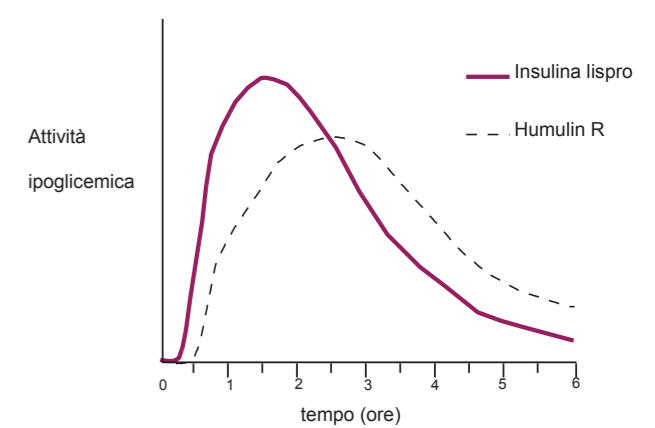
Inoltre l'insulina esercita diverse attività anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e l'uptake degli aminoacidi, mentre

riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi, la lipolisi, il catabolismo proteico e l'output degli aminoacidi.

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

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

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



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

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

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

Studi clinici in pazienti con diabete di tipo 2, trattati con sulfoniluree alle massime dosi, hanno mostrato che l'aggiunta di insulina lispro riduce in modo significativo la HbA<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 era associata ad un aumento degli episodi di ipoglicemia durante il giorno.

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