

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actraphane 30 40 unità internazionali/ml sospensione iniettabile in flaconcino.
Actraphane 30 100 unità internazionali/ml sospensione iniettabile in flaconcino.
Actraphane 30 Penfill 100 unità internazionali/ml sospensione iniettabile in cartuccia.
Actraphane 30 InnoLet 100 unità internazionali/ml sospensione iniettabile in penna pre-riempita.
Actraphane 30 FlexPen 100 unità internazionali/ml sospensione iniettabile in penna pre-riempita.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Actraphane 30 flaconcino (40 unità internazionali/ml)
1 flaconcino contiene 10 ml equivalenti a 400 unità internazionali. 1 ml di sospensione contiene 40 unità internazionali di insulina umana* solubile/insulina umana* isofano (NPH) in rapporto di 30/70 (equivalente a 1,4 mg).

Actraphane 30 flaconcino (100 unità internazionali/ml)
1 flaconcino contiene 10 ml equivalenti a 1.000 unità internazionali. 1 ml di sospensione contiene 100 unità internazionali di insulina umana* solubile/insulina umana* isofano (NPH) in rapporto 30/70 (equivalente a 3,5 mg).

Actraphane 30 Penfill
1 cartuccia contiene 3 ml equivalenti a 300 unità internazionali. 1 ml di sospensione contiene 100 unità internazionali di insulina umana* solubile /insulina umana* isofano (NPH) in rapporto 30/70 (equivalente a 3,5 mg).

Actraphane 30 InnoLet/Actraphane 30 FlexPen

1 penna pre-riempita contiene 3 ml equivalenti a 300 unità internazionali. 1 ml di sospensione contiene 100 unità internazionali di insulina umana* solubile /insulina umana* isofano (NPH) in rapporto 30/70 (equivalente a 3,5 mg).

*L'insulina umana è prodotta da *Saccharomyces cerevisiae* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti:

Actraphane 30 contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, quindi Actraphane 30 è essenzialmente "senza sodio".

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

La sospensione è acquosa, bianca e lattescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Actraphane è indicato per la terapia del diabete mellito.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La potenza dell'insulina umana è espressa in unità internazionali.

La dose di Actraphane è individuale e va determinata in base alle necessità del paziente. I medicinali insulinici premiscelati sono solitamente somministrati uno o due volte al giorno quando si desidera un effetto iniziale rapido associato ad un effetto più prolungato. Per raggiungere un controllo glicemico ottimale si raccomanda il monitoraggio della glicemia.

Il fabbisogno individuale di insulina è di solito tra 0,3 e 1,0 unità internazionali/kg/die. Un aggiustamento della dose può essere necessario quando i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Popolazioni particolari

Anziani (≥ 65 anni)

Actraphane può essere usato in pazienti anziani.

Nei pazienti anziani occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina su base individuale.

Insufficienza renale ed epatica

Insufficienza renale o epatica possono ridurre il fabbisogno insulinico dei pazienti.

Nei pazienti con insufficienza renale o epatica occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina umana su base individuale.

Popolazione pediatrica

Actraphane può essere usato nei bambini e negli adolescenti.

Passaggio da altri medicinali insulinici

Nel passaggio da altri medicinali insulinici ad azione intermedia o prolungata, può essere necessario l'aggiustamento della dose di Actraphane e dei tempi di somministrazione.

Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia durante il passaggio e nelle prime settimane successive ad esso (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Actraphane è un'insulina umana a doppia azione. È una formulazione bifasica contenente sia insulina ad azione rapida che insulina ad azione prolungata.

Actraphane è somministrato con iniezioni sottocutanee praticate nella coscia, nella parete addominale, nella regione glutea o deltoidea. I siti di iniezione devono essere sempre ruotati entro la stessa regione per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Le sospensioni di insulina non devono mai essere somministrate per via endovenosa. Le iniezioni dentro una plica cutanea minimizzano il rischio di iniezione intramuscolare non intenzionale.

L'ago deve essere tenuto sotto la cute per almeno 6 secondi per assicurarsi che l'intera dose del farmaco sia stata iniettata. L'iniezione sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento più rapido rispetto ad altri siti di iniezione. La durata dell'azione varia in base alla dose, alla sede di iniezione, al flusso ematico, alla temperatura e al livello di attività fisica.

Un'iniezione deve essere seguita entro 30 minuti da un pasto o uno snack contenente carboidrati.

Le sospensioni insuliniche non devono essere usate con i microinfusori.

Fare riferimento al foglio illustrativo per istruzioni dettagliate sull'uso.

Actraphane 30 flaconcino (40 unità internazionali/ml)/Actraphane 30 flaconcino (100 unità internazionali/ml)

Somministrazione con una siringa

I flaconcini di Actraphane richiedono l'uso di siringhe per l'insulina con corrispondente scala graduata.

Actraphane 30 Penfill

Somministrazione con il dispositivo per il rilascio di insulina

Actraphane Penfill è progettato per essere usato con il dispositivo per il rilascio di insulina Novo Nordisk e aghi NovoFine o NovoTwist. Actraphane Penfill è adatto solo per iniezioni sottocutanee con una penna riutilizzabile. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino.

Actraphane 30 InnoLet

Somministrazione con InnoLet

Actaphane InnoLet è una penna pre-riempita progettata per essere usata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm. InnoLet rilascia da 1 a 50 unità con incrementi di 1 unità. Actraphane InnoLet è adatto solo per iniezioni sottocutanee. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino.

Actraphane 30 FlexPen

Somministrazione con FlexPen:

Actraphane FlexPen è una penna pre-riempita (codice-colore) progettata per essere usata con aghi monouso NovoFine o NovoTwist di lunghezza fino a 8 mm. FlexPen rilascia da 1 a 60 unità con incrementi di 1 unità. Actraphane FlexPen è adatto solo per iniezioni sottocutanee. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si deve consultare il medico prima di effettuare viaggi in paesi con un diverso fuso orario poiché questo può significare che il paziente debba assumere insulina e pasti in orari diversi.

Iperglicemia

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento, specialmente nel diabete tipo 1, possono portare a iperglicemia o chetoacidosi diabetica.

Normalmente i primi sintomi di iperglicemia compaiono gradualmente entro alcune ore o giorni.

Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetone.

Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Ipoglicemia

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico. In caso di ipoglicemia o sospetto, di ipoglicemia Actraphane non deve essere iniettato. Dopo la stabilizzazione della glicemia del paziente, deve essere considerato l'aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia, ad es. grazie ad una terapia insulinica intensificata, devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non presentarsi nei pazienti con diabete di lunga durata.

Le malattie concomitanti, specialmente le infezioni e gli stati febbrili, aumentano in genere il fabbisogno di insulina del paziente. Malattie concomitanti del rene, fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere una modifica della dose di insulina.

Quando i pazienti cambiano il tipo di insulina utilizzata, i sintomi iniziali della ipoglicemia possono cambiare o essere meno pronunciati rispetto a quelli manifestati durante il trattamento precedente.

Passaggio da altri medicinali insulinici

Il passaggio di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Le modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (insulina animale, insulina umana, o analogo dell'insulina) e/o metodo di produzione (da DNA ricombinante o insulina di origine animale) possono rendere necessario un aggiustamento della dose. Nei pazienti passati ad Actraphane da un altro tipo di insulina potrebbe verificarsi la necessità di aumentare il numero di iniezioni giornaliere o di modificare la dose rispetto a quella adottata con le insuline da loro precedentemente usate. Se è necessario aggiustare la dose, ciò può avvenire con la prima dose o durante le prime settimane o i primi mesi.

Reazioni al sito di iniezione

Come in ogni terapia insulinica, si possono verificare reazioni al sito di iniezione che comprendono dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito. La rotazione continua del sito di iniezione entro la stessa area riduce il rischio di sviluppare queste reazioni. Le reazioni di solito si risolvono nell'arco di pochi giorni o poche settimane. In rare occasioni, le reazioni al sito di iniezione possono richiedere l'interruzione del trattamento con Actraphane.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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 da un'area interessata ad un'area non interessata; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Associazione di Actraphane con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e Actraphane in associazione. Se il trattamento in associazione è utilizzato, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi un peggioramento dei sintomi.

Prevenzione di scambi accidentali/errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ciascuna iniezione per evitare confusione accidentale tra Actraphane ed altri prodotti a base di insulina.

Tracciabilità

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Numerosi farmaci interagiscono con il metabolismo del glucosio.

I seguenti medicinali possono ridurre il fabbisogno insulinico del paziente:

I medicinali antidiabetici orali, inibitori delle monoaminossidasi (MAO), beta-bloccanti, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonamidi.

I seguenti medicinali sostanze possono aumentare il fabbisogno insulinico del paziente:

Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei e simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

L'octreotide/lanreotide può sia ridurre sia aumentare il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono restrizioni al trattamento del diabete con insulina durante la gravidanza poiché l'insulina non attraversa la barriera placentare.

Sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia, che possono insorgere in caso di terapie antidiabetiche controllate in modo non adeguato, aumentano il rischio di malformazioni e morte intrauterina. Si raccomanda, quindi, un controllo glicemico intensificato e un monitoraggio delle donne diabetiche sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa.

Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre e successivamente aumenta nel secondo e terzo trimestre di gravidanza. Normalmente dopo il parto il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento

Non c'è nessuna restrizione nel trattamento con Actraphane durante l'allattamento. Il trattamento insulinico della madre durante l'allattamento non presenta alcun rischio per il neonato. Tuttavia, può essere necessario modificare la dose di Actraphane.

Fertilità

Studi sulla riproduzione negli animali con l'insulina umana non hanno indicato alcuna reazione avversa per quanto riguarda la fertilità.

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

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un autoveicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti

episodi di ipoglicemia. In queste circostanze dovrebbe essere sconsigliata la guida.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia è la reazione avversa più frequentemente riportata durante il trattamento. Le frequenze dell'ipoglicemia variano con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello della glicemia, vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate sotto riportato.

All'inizio del trattamento con l'insulina possono verificarsi alterazione della rifrazione, edema e reazioni al sito di iniezione (dolore, arrossamento, prurito, infiammazione, livido, gonfiore e prurito al sito di iniezione). Queste reazioni sono di solito di natura transitoria. Un rapido miglioramento nel controllo della glicemia può essere associato a neuropatia acuta dolorosa che di norma è reversibile. Intensificazione della terapia insulinica con un brusco miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione della retinopatia diabetica.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati clinici e classificate in base alla frequenza e secondo la Classificazione per sistemi e organi MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario	Non comune – Orticaria, rash,
	Molto raro – Reazioni anafilattiche*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune – Ipoglicemia*
Patologie del sistema nervoso	Molto raro – Neuropatia periferica (neuropatia dolorosa)
Patologie dell'occhio	Molto raro - Alterazione della rifrazione
	Non comune - Retinopatia diabetica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune - Lipodistrofia*
	Non nota – Amiloidosi cutanea*†
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune – Reazioni al sito di iniezione
	Non comune – Edema

* vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate

†ADR da fonti post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni anafilattiche

Il verificarsi di reazioni di ipersensibilità generalizzata (inclusi rash cutaneo generalizzato, prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione) è molto raro, ma può essere potenzialmente pericoloso per la vita.

Ipoglicemia

L'ipoglicemia è la reazione avversa riportata più di frequente. Essa può sopraggiungere se la dose di

insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia solitamente si manifestano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

Durante le sperimentazioni cliniche, la frequenza dell'ipoglicemia varia con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello glicemico.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Si possono verificare lipodistrofia (incluse lipoipertrofia, lipoatrofia) 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).

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Altre popolazioni particolari

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina. Tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se sono state somministrate dosi troppo elevate rispetto al fabbisogno del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti contenenti zucchero.
- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente ha perso conoscenza, possono essere trattati con di glucagone (0,5 - 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una formazione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da un operatore sanitario. Il glucosio deve essere somministrato anche endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone.
Una volta recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: medicinali usati nel diabete. Insuline ed analoghi per uso iniettabile, ad azione intermedia o prolungata ed azione rapida in associazione, insulina (umana). Codice ATC: A10AD01.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori localizzati sulle cellule muscolari ed adipose e la contemporanea inibizione della fuoriuscita del glucosio dal fegato.

Actraphane è una insulina a doppia azione.

L'efficacia del farmaco si manifesta entro ½ ora, l'effetto massimo si ha dopo 2–8 ore e la durata d'azione è di 24 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'emivita dell'insulina nel flusso sanguigno è di pochi minuti. Di conseguenza il tempo di azione di una preparazione insulinica è determinato unicamente dalle sue caratteristiche di assorbimento.

Questo processo è influenzato da diversi fattori (ad esempio il dosaggio dell'insulina, la modalità ed il sito di somministrazione, lo spessore della plica cutanea, il tipo di diabete). Le proprietà farmacocinetiche dei medicinali insulinici sono quindi influenzate da variazioni significative intra e interindividuali.

Assorbimento

Il profilo di assorbimento è determinato dal fatto che il prodotto è costituito da una miscela di preparati insulinici con assorbimento rapido e protratto rispettivamente.

La concentrazione plasmatica massima dell'insulina ad azione rapida si raggiunge entro 1,5–2,5 ore dalla somministrazione sottocutanea.

Distribuzione

Non è stato osservato un legame forte tra l'insulina e le proteine plasmatiche tranne che con gli anticorpi circolanti contro l'insulina stessa (se presenti).

Metabolismo

È stato riportato che l'insulina umana è degradata dalla proteasi insulinica o dagli enzimi degradativi dell'insulina e, probabilmente, dalla proteina disolfuro isomerasi. Sono stati proposti diversi siti di taglio (idrolisi) della molecola dell'insulina umana; nessuno dei metaboliti che si verrebbero a formare in seguito all'idrolisi della molecola stessa è attivo.

Eliminazione

L'emivita è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita ($t_{1/2}$), quindi, costituisce una misura dell'assorbimento piuttosto che dell'eliminazione *per se* dell'insulina dal plasma (l'insulina nel flusso sanguigno ha una $t_{1/2}$ di pochi minuti). Dati sperimentali hanno indicato una $t_{1/2}$ di circa 5–10 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici emersi nel corso degli studi convenzionali di tollerabilità farmacologica, tossicità per dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo non lasciano prevedere alcun particolare rischio nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Zinco cloruro
Glicerolo
Metacresolo
Fenolo
Fosfato bisodico diidrato
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Protamina solfato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

I medicinali insulinici possono essere aggiunti esclusivamente ai medicinali con cui è noto che siano compatibili.

Le insuline in sospensione non devono essere miscelate ai liquidi infusionali.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 30 mesi.

Actraphane 30 flaconcino (40 unità internazionali/ml)/Actraphane 30 flaconcino (100 unità internazionali/ml)

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: il prodotto può essere conservato per un massimo di 6 settimane. Conservare sotto 25°C.

Actraphane 30 Penfill/Actraphane 30 InnoLet/Actraphane 30 FlexPen

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: il prodotto può essere conservato per un massimo di 6 settimane. Conservare sotto 30°C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Actraphane 30 flaconcino (40 unità internazionali/ml)/Actraphane 30 flaconcino (100 unità internazionali/ml)

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: conservare sotto 25°C. Non refrigerare o congelare. Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per tenerlo a riparo dalla luce.

Actraphane 30 Penfill

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: conservare sotto 30°C. Non refrigerare o congelare. Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

Actraphane 30 InnoLet/Actraphane 30 FlexPen

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: conservare sotto 30°C. Non refrigerare o congelare. Tenere il cappuccio sulla penna per proteggerla dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Actraphane 30 flaconcino (40 unità internazionali/ml)/Actraphane 30 flaconcino (100 unità internazionali/ml)

Flaconcino (vetro tipo 1) chiuso da un disco (gomma di bromobutile/poli-isoprene) ed un cappuccio di protezione in plastica con chiusura di sicurezza, contenente 10 ml di sospensione.

Confezioni da 1 e 5 flaconcini da 10 ml o una confezione multipla di 5 confezioni da 1 x 10 ml flaconcini. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Actraphane 30 Penfill

Cartuccia (vetro di Tipo 1) con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo in gomma (bromobutile/poliisoprene) contenente 3 ml di sospensione. La cartuccia contiene una pallina di vetro che ne facilita la risospensione.

Confezioni da 1, 5 e 10 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Actraphane 30 InnoLet/Actraphane 30 FlexPen

Cartuccia (vetro di Tipo 1) con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo in gomma (bromobutile/poliisoprene) contenente 3 ml di sospensione, contenute in una penna preriempita, multidose, usa e getta, di polipropilene.

Confezioni da 1, 5 e 10 penne pre-riempite. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Dopo aver tolto Actraphane flaconcino, cartuccia o penna pre-riempita dal frigorifero, si raccomanda che Actraphane flaconcino, cartuccia o penna pre-riempita raggiunga la temperatura ambiente prima di risospingere l'insulina come indicato per il primo uso.

Non usare il medicinale se nota che la soluzione risospesa è non uniforme, bianca e lattescente.

Actraphane che è stato congelato non deve essere usato.

Il paziente deve essere avvertito di gettare l'ago e la siringa dopo ogni iniezione.

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

Gli aghi, le siringhe, le cartucce e le penne-priempite non devono essere condivise.

La cartuccia non deve essere riempita nuovamente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Actraphane 30 flaconcino (40 unità internazionali/ml)
EU/1/02/229/001
EU/1/02/229/002
EU/1/02/229/036

Actraphane 30 flaconcino (40 unità internazionali/ml)

EU/1/02/229/003
EU/1/02/229/004
EU/1/02/229/037

Actraphane 30 Penfill

EU/1/02/229/011
EU/1/02/229/012
EU/1/02/229/013

Actraphane 30 InnoLet

EU/1/02/229/030
EU/1/02/229/031
EU/1/02/229/032

Actraphane 30 FlexPen

EU/1/02/229/033
EU/1/02/229/034
EU/1/02/229/035

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 Ottobre 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 18 Settembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actraphane 40 Penfill 100 unità internazionali/ml sospensione iniettabile in cartuccia.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 cartuccia contiene 3 ml equivalenti a 300 unità internazionali. 1 ml di sospensione contiene 100 unità internazionali di insulina umana* solubile/ insulina umana* isofano (NPH) in rapporto 40/60 (equivalente a 3,5 mg).

*L'insulina umana è prodotta da *Saccharomyces cerevisiae* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti:

Actraphane 40 contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, quindi Actraphane 40 è essenzialmente "senza sodio".

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

La sospensione è acquosa, bianca e lattescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Actraphane è indicato per la terapia del diabete mellito.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La potenza dell'insulina umana è espressa in unità internazionali.

La dose di Actraphane è individuale e va determinata in base alle necessità del paziente.

I medicinali insulinici premiscelati sono solitamente somministrati uno o due volte al giorno quando si desidera un effetto iniziale rapido associato ad un effetto più prolungato. Per raggiungere un controllo glicemico ottimale si raccomanda il monitoraggio della glicemia.

Il fabbisogno individuale di insulina è di solito tra 0,3 e 1,0 unità internazionali/kg/die.

Un aggiustamento della dose può essere necessario quando i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Popolazioni particolari

Anziani (≥ 65 anni)

Actraphane può essere usato in pazienti anziani.

Nei pazienti anziani occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina su base individuale.

Insufficienza renale ed epatica

Insufficienza renale o epatica possono ridurre il fabbisogno insulinico dei pazienti. Nei pazienti con insufficienza renale o epatica occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina umana su base individuale.

Popolazione pediatrica

Actraphane può essere usato nei bambini e negli adolescenti.

Passaggio da altri medicinali insulinici

Nel passaggio da altri medicinali insulinici ad azione intermedia o prolungata, può essere necessario l'aggiustamento della dose di Actraphane e dei tempi di somministrazione.

Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia durante il passaggio e nelle prime settimane successive ad esso (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Actraphane è un'insulina umana a doppia azione. È una formulazione bifasica contenente sia insulina ad azione rapida che insulina ad azione prolungata.

Actraphane è somministrato con iniezioni sottocutanee praticate nella coscia, nella parete addominale, nella regione glutea o deltoidea. I siti di iniezione devono essere sempre ruotati entro la stessa regione per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Le sospensioni di insulina non devono mai essere somministrate per via endovenosa. Le iniezioni dentro una plica cutanea minimizzano il rischio di iniezione intramuscolare non intenzionale.

L'ago deve essere tenuto sotto la cute per almeno 6 secondi per assicurarsi che l'intera dose del farmaco sia stata iniettata. L'iniezione sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento più rapido rispetto ad altri siti di iniezione. La durata dell'azione varia in base alla dose, alla sede di iniezione, al flusso ematico, alla temperatura e al livello di attività fisica.

Un'iniezione deve essere seguita entro 30 minuti da un pasto o uno snack contenente carboidrati.

Le sospensioni insuliniche non devono essere usate con i microinfusori.

Somministrazione con dispositivi per la somministrazione dell'insulina

Actraphane Penfill è stato progettato per essere usato con i dispositivi per la somministrazione di insulina Novo Nordisk e gli aghi NovoFine o NovoTwist. Actraphane Penfill è adatto solo per iniezioni sottocutanee con una penna riutilizzabile. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino.

Seguire le dettagliate istruzioni sull'uso del prodotto contenute nel foglio illustrativo che accompagna Actraphane Penfill.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si deve consultare il medico prima di effettuare viaggi in paesi con un diverso fuso orario poiché questo può significare che il paziente debba assumere insulina e pasti in orari diversi.

Iperglicemia

Una posologia inadeguata o l'interruzione del trattamento, specialmente nel diabete tipo 1, possono portare a iperglicemia o chetoacidosi diabetica.

Normalmente i primi sintomi di iperglicemia compaiono gradualmente entro alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetone. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Ipoglicemia

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico. In caso di ipoglicemia o sospetto di ipoglicemia, Actraphane non deve essere iniettato. Dopo la stabilizzazione della glicemia del paziente, deve essere considerato l'aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia, ad es. grazie ad una terapia insulinica intensificata, devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia.

I comuni sintomi iniziali possono non presentarsi nei pazienti con diabete di lunga durata.

Le malattie concomitanti, specialmente le infezioni e gli stati febbrili, aumentano in genere il fabbisogno di insulina del paziente. Malattie concomitanti del rene, fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere una modifica della dose di insulina.

Quando i pazienti cambiano il tipo di insulina utilizzata, i sintomi iniziali della ipoglicemia possono cambiare o essere meno pronunciati rispetto a quelli manifestati durante il trattamento precedente.

Passaggio da altri medicinali insulinici

Il passaggio di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Le modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (insulina animale, insulina umana, o analogo dell'insulina) e/o metodo di produzione (da DNA ricombinante o insulina di origine animale) possono rendere necessario un aggiustamento della dose. Nei pazienti passati ad Actraphane da un altro tipo di insulina potrebbe verificarsi la necessità di aumentare il numero di iniezioni giornaliere o di modificare la dose rispetto a quella adottata con le insuline da loro precedentemente usate. Se è necessario aggiustare la dose, ciò può avvenire con la prima dose o durante le prime settimane o i primi mesi.

Reazioni al sito di iniezione

Come in ogni terapia insulinica, si possono verificare reazioni al sito di iniezione che comprendono dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito. La rotazione continua del sito di iniezione entro la stessa area riduce il rischio di sviluppare queste reazioni. Le reazioni di solito si risolvono nell'arco di pochi giorni o poche settimane. In rare occasioni, le reazioni al sito di iniezione possono richiedere l'interruzione del trattamento con Actraphane.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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 da un'area interessata ad un'area non interessata; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Associazione di Actraphane con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e Actraphane in associazione. Se il trattamento in associazione è utilizzato, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi un peggioramento dei sintomi.

Prevenzione di scambi accidentali/errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ciascuna iniezione per evitare confusione accidentale tra Actraphane ed altri prodotti a base di insulina.

Tracciabilità

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Numerosi farmaci interagiscono con il metabolismo del glucosio.

I seguenti medicinali possono ridurre il fabbisogno insulinico del paziente:

I medicinali antidiabetici orali, inibitori delle monoamminossidasi (MAO), beta-bloccanti, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonamidi.

I seguenti medicinali possono aumentare il fabbisogno insulinico del paziente:

Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei e beta-simpatomimetici, ormone della crescita e danazolo.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

L'octreotide/lanreotide può sia ridurre sia aumentare il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono restrizioni al trattamento del diabete con insulina durante la gravidanza poiché l'insulina non attraversa la barriera placentare.

Sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia, che possono insorgere in caso di terapie antidiabetiche controllate in modo non adeguato, aumentano il rischio di malformazioni e morte intrauterina. Si raccomanda, quindi, un controllo glicemico intensificato e un monitoraggio delle donne diabetiche sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa.

Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre e successivamente aumenta nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Normalmente dopo il parto il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento

Non c'è nessuna restrizione nel trattamento con Actraphane durante l'allattamento.

Il trattamento insulinico della madre durante l'allattamento non presenta alcun rischio per il neonato.

Tuttavia, può essere necessario modificare la dose di Actraphane.

Fertilità

Studi sulla riproduzione negli animali con l'insulina umana non hanno indicato alcuna reazione avversa per quanto riguarda la fertilità.

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

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un autoveicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze dovrebbe essere sconsigliata la guida.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia è la reazione avversa più frequentemente riportata durante il trattamento. Le frequenze dell'ipoglicemia variano con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello della glicemia, vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate sotto riportato.

All'inizio del trattamento con l'insulina possono verificarsi alterazione della rifrazione, edema e reazioni al sito di iniezione (dolore, arrossamento, prurito, infiammazione, livido, gonfiore e prurito al sito di iniezione). Queste reazioni sono di solito di natura transitoria. Un rapido miglioramento nel controllo della glicemia può essere associato a neuropatia acuta dolorosa che di norma è reversibile. Intensificazione della terapia insulinica con un brusco miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione della retinopatia diabetica.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati clinici e classificate in base alla frequenza e secondo la Classificazione per sistemi e organi MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario	Non comune – Orticaria, rash,
	Molto raro – Reazioni anafilattiche*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune – Ipoglicemia*
Patologie del sistema nervoso	Molto raro – Neuropatia periferica (neuropatia dolorosa)
Patologie dell'occhio	Molto raro - Alterazione della rifrazione
	Non comune - Retinopatia diabetica
Patologie della cute e del	Non comune - Lipodistrofia*

tessuto sottocutaneo	Non nota – Amiloidosi cutanea*†
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune – Reazioni al sito di iniezione
	Non comune – Edema

* vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate

† ADR da fonti post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni anafilattiche

Il verificarsi di reazioni di ipersensibilità generalizzata (inclusi rash cutaneo generalizzato, prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione) è molto raro, ma può essere potenzialmente pericoloso per la vita.

Ipoglicemia

L'ipoglicemia è la reazione avversa riportata più di frequente. Essa può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia solitamente si manifestano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

Durante le sperimentazioni cliniche, la frequenza dell'ipoglicemia varia con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello glicemico.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Si possono verificare lipodistrofia (includendo lipoipertrofia, lipoatrofia) 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).

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Altre popolazioni particolari

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina. Tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se sono state somministrate dosi troppo elevate rispetto al fabbisogno del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o di prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti contenenti zucchero.
- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente ha perso conoscenza, possono essere trattati con glucagone (0,5 - 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una formazione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da personale medico. Il glucosio deve essere somministrato anche endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: medicinali usati nel diabete. Insuline ed analoghi per uso iniettabile, ad azione intermedia o prolungata ed azione rapida in associazione, insulina (umana). Codice ATC: A10AD01.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori localizzati sulle cellule muscolari ed adipose e la contemporanea inibizione della fuoriuscita del glucosio dal fegato.

Actraphane è una insulina a doppia azione.

L'efficacia del farmaco si manifesta entro ½ ora, L'effetto massimo si ha dopo 2-8 ore e la durata d'azione è di 24 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'emivita dell'insulina nel flusso sanguigno è di pochi minuti. Di conseguenza il tempo di azione di una preparazione insulinica è determinato unicamente dalle sue caratteristiche di assorbimento.

Questo processo è influenzato da diversi fattori (ad esempio il dosaggio dell'insulina, la modalità ed il sito di somministrazione, lo spessore della plica cutanea, il tipo di diabete). Le proprietà farmacocinetiche dei medicinali insulinici sono quindi influenzate da variazioni significative intra e interindividuali.

Assorbimento

Il profilo di assorbimento è determinato dal fatto che il prodotto è costituito da una miscela di preparati insulinici con assorbimento rapido e protratto rispettivamente.

La concentrazione plasmatica massima dell'insulina ad azione rapida si raggiunge entro 1,5-2,5 ore dalla somministrazione sottocutanea.

Distribuzione

Non è stato osservato un legame forte tra l'insulina e le proteine plasmatiche tranne che con gli anticorpi circolanti contro l'insulina stessa (se presenti).

Metabolismo

È stato riportato che l'insulina umana è degradata dalla proteasi insulinica o dagli enzimi degradativi dell'insulina e, probabilmente, dalla proteina disolfuro isomerasi. Sono stati proposti diversi siti di taglio (idrolisi) della molecola dell'insulina umana; nessuno dei metaboliti che si verrebbero a formare in seguito all'idrolisi della molecola stessa è attivo.

Eliminazione

L'emivita è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita ($t_{1/2}$), quindi, costituisce una misura dell'assorbimento piuttosto che dell'eliminazione *per se* dell'insulina dal plasma (l'insulina nel flusso sanguigno ha una $t_{1/2}$ di pochi minuti). Dati sperimentali hanno indicato una $t_{1/2}$ di circa 5–10 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici emersi nel corso degli studi convenzionali di tollerabilità farmacologica, tossicità per dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo non lasciano prevedere alcun particolare rischio nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Zinco cloruro
Glicerolo
Metacresolo
Fenolo
Fosfato bisodico diidrato
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Protamina solfato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

I medicinali insulinici possono essere aggiunti esclusivamente ai medicinali con cui è noto che siano compatibili.

Le insuline in sospensione non devono essere miscelate ai liquidi infusionali.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 30 mesi.

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: il prodotto può essere conservato per un massimo di 6 settimane. Conservare sotto 30°C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare.

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: conservare sotto 30°C. Non refrigerare o congelare.

Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo di gomma (bromobutile/poli-

isoprene), contenente 3 ml di sospensione. La cartuccia contiene una pallina di vetro per facilitare la risospensione.

Confezioni da 1, 5 e 10 cartucce. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6, Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Gli aghi e Actraphane Penfill non devono essere condivisi. La cartuccia non deve essere riempita nuovamente.

Dopo aver rimosso Actraphane Penfill dal frigorifero si raccomanda che il Penfill raggiunga la temperatura ambiente prima di risospendere l'insulina come indicato per il primo uso.

Non usare il medicinale se il liquido risospeso non appare uniformemente bianco e lattescente .

Actraphane che è stato congelato non deve essere usato.

Il paziente deve essere avvertito di gettare l'ago dopo ogni iniezione.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/229/014
EU/1/02/229/015
EU/1/02/229/016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 Ottobre 2002

Data dell'ultimo rinnovo: 18 Settembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Actraphane 50 Penfill 100 unità internazionali/ml sospensione iniettabile in cartuccia.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 cartuccia contiene 3 ml equivalenti a 300 unità internazionali. 1 ml di sospensione contiene 100 unità internazionali di insulina umana* solubile/ insulina umana* isofano (NPH) in rapporto 50/50 (equivalente a 3,5 mg).

*L'insulina umana è prodotta da *Saccharomyces cerevisiae* con la tecnologia del DNA ricombinante.

Eccipienti con effetti noti:

Actraphane 50 contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, quindi Actraphane 50 è essenzialmente "senza sodio".

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

La sospensione acquosa, bianca e lattescente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Actraphane è indicato per la terapia del diabete mellito.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La potenza dell'insulina umana è espressa in unità internazionali.

La dose di Actraphane è individuale e va determinata in base alle necessità del paziente.

I medicinali insulinici premiscelati sono solitamente somministrati uno o due volte al giorno quando si desidera un effetto iniziale rapido associato ad un effetto più prolungato. Per raggiungere un controllo glicemico ottimale si raccomanda il monitoraggio della glicemia.

Il fabbisogno individuale di insulina è di solito tra 0,3 e 1,0 unità internazionali/kg/die.

Un aggiustamento della dose può essere necessario quando i pazienti aumentano l'attività fisica, se modificano la dieta abituale o nel corso di una malattia concomitante.

Popolazioni particolari

Anziani (≥ 65 anni)

Actraphane può essere usato in pazienti anziani.

Nei pazienti anziani occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina su base individuale.

Insufficienza renale ed epatica

Insufficienza renale o epatica possono ridurre il fabbisogno insulinico dei pazienti. Nei pazienti con insufficienza renale o epatica occorre intensificare il monitoraggio della glicemia ed aggiustare la dose di insulina umana su base individuale.

Popolazione pediatrica

Actraphane può essere usato nei bambini e negli adolescenti.

Passaggio da altri medicinali insulinici

Nel passaggio da altri medicinali insulinici ad azione intermedia o prolungata, può essere necessario l'aggiustamento della dose di Actraphane e dei tempi di somministrazione.

Si raccomanda un attento monitoraggio della glicemia durante il passaggio e nelle prime settimane successive ad esso (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Actraphane è un'insulina umana a doppia azione. È una formulazione bifasica contenente sia insulina ad azione rapida che insulina ad azione prolungata.

Actraphane è somministrato con iniezioni sottocutanee praticate nella coscia, nella parete addominale, nella regione glutea o deltoidea. I siti di iniezione devono essere sempre ruotati entro la stessa regione per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Le sospensioni di insulina non devono mai essere somministrate per via endovenosa. Le iniezioni dentro una plica cutanea minimizzano il rischio di iniezione intramuscolare non intenzionale.

L'ago deve essere tenuto sotto la cute per almeno 6 secondi per assicurarsi che l'intera dose del farmaco sia stata iniettata. L'iniezione sottocutanea nella parete addominale assicura un assorbimento più rapido rispetto ad altri siti di iniezione. La durata dell'azione varia in base alla dose, alla sede di iniezione, al flusso ematico, alla temperatura e al livello di attività fisica.

Un'iniezione deve essere seguita entro 30 minuti da un pasto o uno snack contenente carboidrati.

Le sospensioni insuliniche non devono essere usate con i microinfusori.

Somministrazione con dispositivi per la somministrazione di insulina

Actraphane Penfill è stato progettato per essere usato con i dispositivi per la somministrazione di insulina Novo Nordisk e gli aghi NovoFine o NovoTwist. Actraphane Penfill è adatto solo per iniezioni sottocutanee con una penna riutilizzabile. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa, deve essere utilizzato un flaconcino.

Seguire le dettagliate istruzioni sull'uso del prodotto contenute nel foglio illustrativo che accompagna Actraphane Penfill.

4.3 Controindicazioni

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Si deve consultare il medico prima di effettuare viaggi in paesi con un diverso fuso orario poiché questo può significare che il paziente debba assumere insulina e pasti in orari diversi.

Iperglicemia

Una posologia inadeguata o la interruzione del trattamento, specialmente nel diabete tipo 1, possono portare a iperglicemia e a chetoacidosi diabetica. Normalmente i primi sintomi di iperglicemia

compaiono gradualmente entro alcune ore o giorni. Questi includono sete, poliuria, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca ed arrossata, xerostomia, perdita di appetito ed alito acetonemico. Nei diabetici di tipo 1, le iperglicemie non trattate possono condurre a chetoacidosi diabetica, evento potenzialmente letale.

Ipoglicemia

La mancata assunzione di un pasto o un esercizio fisico faticoso e non programmato può indurre ipoglicemia.

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di insulina è troppo alta rispetto al fabbisogno insulinico. In caso di ipoglicemia o sospetto di ipoglicemia, Actraphane non deve essere iniettato. Dopo la stabilizzazione della glicemia del paziente, deve essere considerato l'aggiustamento della dose (vedere paragrafi 4.8 e 4.9).

I pazienti che hanno avuto un sensibile miglioramento nel controllo della glicemia, ad es. grazie ad una terapia insulinica intensificata, devono essere informati che possono andare incontro ad una modifica dei comuni sintomi iniziali della ipoglicemia. I comuni sintomi iniziali possono non presentarsi nei pazienti con diabete di lunga durata.

Le malattie concomitanti, specialmente le infezioni e gli stati febbrili, aumentano in genere il fabbisogno di insulina del paziente. Malattie concomitanti del rene, fegato o che interessano la ghiandola surrenale, l'ipofisi o la tiroide possono richiedere una modifica della dose di insulina.

Quando i pazienti cambiano il tipo di insulina utilizzata, i sintomi iniziali della ipoglicemia possono cambiare o essere meno pronunciati rispetto a quelli manifestati durante il trattamento precedente.

Passaggio da altri medicinali insulinici

Il passaggio di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Le modifiche di concentrazione, marca (produttore), tipo, origine (insulina animale, insulina umana, o analogo dell'insulina) e/o metodo di produzione (da DNA ricombinante o insulina di origine animale) possono rendere necessario un aggiustamento della dose. Nei pazienti passati ad Actraphane da un altro tipo di insulina potrebbe verificarsi la necessità di aumentare il numero di iniezioni giornaliere o di modificare la dose rispetto a quella adottata con le insuline da loro precedentemente usate. Se è necessario aggiustare la dose, ciò può avvenire con la prima dose o durante le prime settimane o i primi mesi.

Reazioni al sito di iniezione

Come in ogni terapia insulinica, si possono verificare reazioni al sito di iniezione che comprendono dolore, arrossamento, orticaria, infiammazione, livido, gonfiore e prurito. La rotazione continua del sito di iniezione entro la stessa area riduce il rischio di sviluppare queste reazioni. Le reazioni di solito si risolvono nell'arco di pochi giorni o poche settimane. In rare occasioni, le reazioni al sito di iniezione possono richiedere l'interruzione del trattamento con Actraphane.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

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 da un'area interessata ad un'area non interessata; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Associazione di Actraphane con pioglitazone

Sono stati riportati casi di insufficienza cardiaca durante l'uso di pioglitazone in associazione con insulina, soprattutto in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca. Questo deve essere tenuto presente quando si considera un trattamento di pioglitazone e Actraphane in associazione. Se il trattamento in associazione è utilizzato, i pazienti devono essere monitorati per la comparsa di segni e sintomi di insufficienza cardiaca, aumento di peso ed edema. Pioglitazone deve essere sospeso nel caso in cui si verifichi un peggioramento dei sintomi.

Prevenzione di scambi accidentali/errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta dell'insulina prima di ciascuna iniezione per evitare confusione accidentale tra Actraphane ed altri prodotti a base di insulina.

Tracciabilità

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Numerosi farmaci interagiscono con il metabolismo del glucosio.

I seguenti medicinali possono ridurre il fabbisogno insulinico del paziente:

I medicinali antidiabetici orali, inibitori delle monoamminossidasi (MAO), beta-bloccanti, inibitori dell'enzima convertitore dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonamidi.

I seguenti medicinali possono aumentare il fabbisogno insulinico del paziente:

Contraccettivi orali, tiazidi, glucocorticoidi, ormoni tiroidei e simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia e ritardare la ripresa da un evento ipoglicemico.

L'octreotide/lanreotide può sia ridurre sia aumentare il fabbisogno insulinico.

L'alcool può intensificare o ridurre l'effetto ipoglicemizzante dell'insulina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non vi sono restrizioni al trattamento del diabete con insulina durante la gravidanza poiché l'insulina non attraversa la barriera placentare.

Sia l'ipoglicemia che l'iperglicemia, che possono insorgere in caso di terapie antidiabetiche controllate in modo non adeguato, aumentano il rischio di malformazioni e morte intrauterina. Si raccomanda, quindi, un controllo glicemico intensificato e un monitoraggio delle donne diabetiche sia durante la pianificazione della gravidanza che durante la gravidanza stessa.

Il fabbisogno di insulina solitamente diminuisce nel corso del primo trimestre e aumenta nel secondo e terzo trimestre di gravidanza.

Normalmente dopo il parto il fabbisogno insulinico torna rapidamente ai valori precedenti la gravidanza.

Allattamento

Non c'è nessuna restrizione nel trattamento con Actraphane durante l'allattamento.

Il trattamento insulinico della madre durante l'allattamento non presenta alcun rischio per il neonato.

Tuttavia, può essere necessario modificare la dose di Actraphane.

Fertilità

Studi sulla riproduzione negli animali con l'insulina umana non hanno indicato alcuna reazione avversa per quanto riguarda la fertilità.

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

La capacità di concentrazione e di reazione del paziente possono ridursi a seguito di ipoglicemia. Questo fatto può costituire un rischio in situazioni in cui tali capacità sono di particolare importanza (ad esempio quando si guida un autoveicolo o si utilizzano macchinari).

I pazienti devono essere informati sulla necessità di prendere precauzioni per evitare la comparsa di un episodio ipoglicemico mentre stanno guidando. Ciò è particolarmente importante per coloro i quali hanno una ridotta o assente consapevolezza dei sintomi premonitori dell'ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze dovrebbe essere sconsigliata la guida.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

L'ipoglicemia è la reazione avversa più frequentemente riportata durante il trattamento. Le frequenze dell'ipoglicemia variano con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello della glicemia, vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate sotto riportato.

All'inizio del trattamento con l'insulina possono verificarsi alterazione della rifrazione, edema e reazioni al sito di iniezione (dolore, arrossamento, prurito, infiammazione, livido, gonfiore e prurito al sito di iniezione). Queste reazioni sono di solito di natura transitoria. Un rapido miglioramento nel controllo della glicemia può essere associato a neuropatia acuta dolorosa che di norma è reversibile. Intensificazione della terapia insulinica con un brusco miglioramento del controllo glicemico può essere associato ad un peggioramento temporaneo della retinopatia diabetica, mentre un miglioramento a lungo termine del controllo glicemico diminuisce il rischio di progressione della retinopatia diabetica.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse elencate di seguito sono basate su dati clinici e classificate in base alla frequenza e secondo la Classificazione per sistemi e organi MedDRA. Le categorie di frequenza sono definite secondo la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$ e $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$ e $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$ e $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Disturbi del sistema immunitario	Non comune – Orticaria, rash,
	Molto raro – Reazioni anafilattiche*
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune – Ipoglicemia*
Patologie del sistema nervoso	Molto raro – Neuropatia periferica (neuropatia dolorosa)
Patologie dell'occhio	Molto raro - Alterazione della rifrazione
	Non comune - Retinopatia diabetica
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune - Lipodistrofia*
	Non nota – Amiloidosi cutanea*†

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Non comune – Reazioni al sito di iniezione
	Non comune – Edema

* vedere Descrizione di reazioni avverse selezionate

† ADR da fonti post-marketing.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Reazioni anafilattiche

Il verificarsi di reazioni di ipersensibilità generalizzata (inclusi rash cutaneo generalizzato, prurito, sudorazione, disturbi gastrointestinali, edema angioneurotico, difficoltà nella respirazione, palpitazioni e ipotensione) è molto raro, ma può essere potenzialmente pericoloso per la vita.

Ipoglicemia

L'ipoglicemia è la reazione avversa riportata più di frequente. Essa può sopraggiungere se la dose di insulina è troppo alta in relazione alla richiesta insulinica. L'ipoglicemia grave può indurre perdita della coscienza e/o convulsioni e può portare a un danno cerebrale temporaneo o permanente o anche al decesso. I sintomi dell'ipoglicemia solitamente si manifestano all'improvviso. Possono comprendere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, disturbi visivi, cefalea, nausea e palpitazioni.

Durante le sperimentazioni cliniche, la frequenza dell'ipoglicemia varia con la popolazione dei pazienti, il regime della dose e il controllo del livello glicemico.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Si possono verificare lipodistrofia (includendo lipoipertrofia, lipoatrofia) 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).

Popolazione pediatrica

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nella popolazione pediatrica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Altre popolazioni particolari

Sulla base dei dati post-commercializzazione e di quelli provenienti dalle sperimentazioni cliniche, la frequenza, il tipo e la gravità delle reazioni avverse osservate nei pazienti anziani e in pazienti con insufficienza renale o epatica non indicano alcuna differenza rispetto alla più ampia esperienza nella popolazione generale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Non è possibile definire uno specifico livello di sovradosaggio dell'insulina. Tuttavia l'ipoglicemia si può sviluppare in fasi sequenziali se sono state somministrate dosi troppo elevate rispetto al fabbisogno del paziente:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati con la somministrazione orale di glucosio o

di prodotti contenenti zucchero. Pertanto si raccomanda ai pazienti diabetici di portare sempre con sé prodotti contenenti zucchero.

- Gli episodi ipoglicemici gravi, quando il paziente ha perso conoscenza, possono essere trattati con glucagone (0,5 - 1 mg) somministrato per via intramuscolare o sottocutanea da una persona che ha ricevuto una formazione appropriata oppure con glucosio endovena somministrato da un operatore sanitario. Il glucosio deve essere somministrato anche endovena nel caso in cui il paziente non abbia risposto entro 10-15 minuti alla somministrazione di glucagone. Una volta recuperato lo stato di coscienza si consiglia la somministrazione di carboidrati per bocca al fine di prevenire una ricaduta.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: medicinali usati nel diabete. Insuline ed analoghi per uso iniettabile, ad azione intermedia o prolungata ed azione rapida in associazione, insulina (umana). Codice ATC: A10AD01.

Meccanismo d'azione ed effetti farmacodinamici

L'effetto ipoglicemizzante dell'insulina è dovuto alla captazione facilitata del glucosio conseguente al legame dell'insulina con i recettori localizzati sulle cellule muscolari ed adipose e la contemporanea inibizione della fuoriuscita del glucosio dal fegato.

Actraphane è una insulina a doppia azione.

L'efficacia del farmaco si manifesta entro ½ ora, L'effetto massimo si ha dopo 2-8 ore e la durata d'azione è di 24 ore.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

L'emivita dell'insulina nel flusso sanguigno è di pochi minuti. Di conseguenza il tempo di azione di una preparazione insulinica è determinato unicamente dalle sue caratteristiche di assorbimento.

Questo processo è influenzato da diversi fattori (ad esempio il dosaggio dell'insulina, la modalità ed il sito di somministrazione, lo spessore della plica cutanea, il tipo di diabete). Le proprietà farmacocinetiche dei medicinali insulinici sono quindi influenzate da variazioni significative intra e interindividuali.

Assorbimento

Il profilo di assorbimento è determinato dal fatto che il prodotto è costituito da una miscela di preparati insulinici con assorbimento rapido e protratto rispettivamente.

La concentrazione plasmatica massima dell'insulina ad azione rapida si raggiunge entro 1,5-2,5 ore dalla somministrazione sottocutanea.

Distribuzione

Non è stato osservato un legame forte tra l'insulina e le proteine plasmatiche tranne che con gli anticorpi circolanti contro l'insulina stessa (se presenti).

Metabolismo

È stato riportato che l'insulina umana è degradata dalla proteasi insulinica o dagli enzimi degradativi dell'insulina e, probabilmente, dalla proteina disolfuro isomerasi. Sono stati proposti diversi siti di taglio (idrolisi) della molecola dell'insulina umana; nessuno dei metaboliti che si verrebbero a formare in seguito all'idrolisi della molecola stessa è attivo.

Eliminazione

L'emivita è determinata dal grado di assorbimento dai tessuti sottocutanei. L'emivita ($t_{1/2}$), quindi, costituisce una misura dell'assorbimento piuttosto che dell'eliminazione *per se* dell'insulina dal plasma (l'insulina nel flusso sanguigno ha una $t_{1/2}$ di pochi minuti). Dati sperimentali hanno indicato una $t_{1/2}$ di circa 5–10 ore.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici emersi nel corso degli studi convenzionali di tollerabilità farmacologica, tossicità per dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità sulla funzione riproduttiva e sullo sviluppo non lasciano prevedere alcun particolare rischio nell'uomo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Zinco cloruro
Glicerolo
Metacresolo
Fenolo
Fosfato bisodico diidrato
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Protamina solfato
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

I medicinali insulinici possono essere aggiunti esclusivamente ai medicinali con cui è noto che siano compatibili.

Le insuline in sospensione non devono essere miscelate ai liquidi infusionali.

6.3 Periodo di validità

Prima dell'apertura: 30 mesi.

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: il prodotto può essere conservato per un massimo di 6 settimane. Conservare sotto 30°C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Prima dell'apertura: conservare in frigorifero (2°C - 8°C). Non congelare..

Durante l'uso o nel trasporto come scorta: conservare sotto 30°C. Non refrigerare o congelare.

Tenere la cartuccia nell'imballaggio esterno per tenerla al riparo dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Cartuccia (vetro tipo 1) con uno stantuffo (bromobutile) e un tappo di gomma (bromobutile/poliisoprene), contenente 3 ml di sospensione. La cartuccia contiene una pallina di vetro per facilitare la ri-sospensione.

Confezioni da 1, 5 e 10 cartucce. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Gli aghi e Actraphane Penfill non devono essere condivisi. La cartuccia non deve essere riempita nuovamente.

Dopo aver rimosso Actraphane Penfill dal frigorifero si raccomanda che il Penfill raggiunga la temperatura ambiente prima di risospendere l'insulina come indicato per il primo uso.

Non usare il medicinale se il liquido risospeso non appare uniformemente bianco e lattescente.

Actraphane che è stato congelato non deve essere usato.

Il paziente deve essere avvertito di gettare l'ago dopo ogni iniezione.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/02/229/017
EU/1/02/229/018
EU/1/02/229/019

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 07 Ottobre 2002
Data dell'ultimo rinnovo: 18 Settembre 2007

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Novo Nordisk A/S	Novo Nordisk A/S
Novo Allé	Hallas Allé
DK-2880 Bagsværd	DK-4400 Kalundborg
Danimarca	Danimarca

Nome e indirizzo del produttore responsabile per il rilascio dei lotti

Actraphane 30 InnoLet, Actraphane 40 e 50 Penfill:

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

Actraphane 30 flaconcino, Penfill e FlexPen:

Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danimarca

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
F-28000 Chartres
Francia

Il foglio illustrativo stampato del farmaco deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti interessati.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica

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

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

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

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI RIGUARDO L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di Gestione del Rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'

autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

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

Agenzia Italiana del Farmaco