

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humulin R (Regolare) 100 UI/ml, soluzione iniettabile in cartuccia
Humulin I (Isofano) 100 UI/ml, sospensione iniettabile in cartuccia
Humulin 30/70 (Miscela) 100 UI/ml, sospensione iniettabile in cartuccia

Humulin è un nome commerciale cui si fa riferimento in questo documento.

Le suddette formulazioni sono conosciute nella Comunità Europea anche con altri nomi commerciali. La R (Regolare) è conosciuta anche come S (Solubile), la I (Isofano) come NPH, etc.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 100 UI di insulina umana (prodotta in *E.Coli* con la tecnologia del DNA ricombinante).

Humulin R (Regolare) 100 UI/ml, soluzione iniettabile in cartuccia

Una cartuccia contiene 3 ml equivalenti a 300 UI di insulina regolare

Humulin I (Isofano) 100 UI/ml, sospensione iniettabile in cartuccia

Una cartuccia contiene 3 ml equivalenti a 300 UI di insulina isofano

Humulin 30/70 (Miscela) 100 UI/ml, sospensione iniettabile in cartuccia

Una cartuccia contiene 3 ml equivalenti a 300 UI di insulina isofano bifasica (30% insulina regolare / 70% insulina isofano)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in una cartuccia.

Humulin R è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore di insulina umana.

Sospensione iniettabile in una cartuccia.

Humulin I è una sospensione sterile di un precipitato bianco e cristallino di insulina umana isofano in tampone fosfato isotonic.

Humulin 30/70 è una sospensione sterile di insulina umana al 30% di insulina regolare ed al 70% di insulina isofano.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi del glucosio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Humulin R in cartucce è adatto soltanto per iniezioni sottocutanee con una penna riutilizzabile. Se è necessaria la somministrazione mediante siringa o iniezione endovenosa, deve essere utilizzato un flaconcino.

Humulin I e Humulin 30/70 in cartucce sono adatti soltanto per iniezioni sottocutanee con una penna riutilizzabile. Queste formulazioni non devono essere somministrate per via endovenosa.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere variata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata possibilmente non più di una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di qualsiasi preparazione di insulina Humulin 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 attuare tecniche di somministrazione appropriate.

La formulazione di Humulin 30/70 è una miscela definita già pronta di insulina regolare e insulina isofano ideata per evitare al paziente di effettuare una miscelazione delle due insuline. Lo schema posologico deve essere personalizzato in funzione delle esigenze metaboliche del paziente.

Ogni confezione contiene un foglio illustrativo per il paziente ove sono riportate le istruzioni su come effettuare l'iniezione di insulina.

4.3 Controindicazioni

Ipoglicemia.

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, a meno che la somministrazione del farmaco non faccia parte di uno schema di desensibilizzazione.

In nessun caso qualsiasi formulazione di Humulin, ad eccezione di Humulin R (Regolare), può essere somministrata per via endovenosa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (Regolare, Isofano, Miscela), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana), e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto alle insuline di origine animale) possono rendere necessario un cambiamento nel dosaggio.

Alcuni pazienti che fanno uso di insulina umana possono richiedere una modifica nel dosaggio rispetto a quello impiegato con le insuline di origine animale. Se è necessario un aggiustamento del dosaggio, questo può verificarsi con la prima dose oppure durante le prime settimane o mesi.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento 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 di origine animale precedentemente utilizzata. I pazienti il cui controllo glicemico è migliorato in modo considerevole, ad esempio intensificando la terapia insulinica, possono perdere in parte o totalmente i sintomi premonitori dell'ipoglicemia e pertanto devono esserne informati. Altre condizioni che possono rendere meno evidenti o differenti i sintomi premonitori dell'ipoglicemia comprendono la lunga durata del diabete, la neuropatia diabetica o l'impiego di alcuni farmaci come i beta-bloccanti. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di coscienza, coma o morte.

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

Il trattamento con insulina umana può portare alla formazione di anticorpi, ma i titoli anticorpali prodotti risultano essere più bassi di quelli relativi all'impiego di insulina purificata di origine animale.

Il fabbisogno di insulina può cambiare significativamente in presenza di malattie delle ghiandole surrenali, ipofisi o tiroide ed in presenza di insufficienza epatica o renale.

Il fabbisogno di insulina può aumentare durante una malattia od in presenza di disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio di insulina può anche essere necessario se i pazienti modificano il loro livello di attività fisica o cambiano la loro dieta abituale.

Uso di insulina umana 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 insulina umana. 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.

Istruzioni per l'uso e la manipolazione

Per prevenire la possibile trasmissione di patologie, ciascuna cartuccia deve essere utilizzata da un solo paziente, anche se l'ago inserito nel dispositivo di somministrazione viene cambiato.

Penne da utilizzare con Humulin cartucce

Le cartucce devono essere utilizzate solo 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.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

E' noto che un certo numero di specialità medicinali interagiscono con il metabolismo del glucosio e pertanto deve essere consultato il medico quando sono usati altri farmaci in aggiunta ad insulina umana (vedere il paragrafo 4.4). Il medico deve quindi tener presente eventuali interazioni e deve sempre chiedere ai pazienti se utilizzano altri medicinali.

Il fabbisogno di insulina può essere aumentato da sostanze ad attività iperglicemizzante, come glucocorticoidi, ormoni tiroidei, ormone della crescita, danazolo, beta₂-simpaticomimetici (come salbutamolo, terbutalina, ritodrina) e tiazidi.

Il fabbisogno di insulina può essere diminuito in presenza di sostanze ad attività ipoglicemizzante come ipoglicemizzanti orali, salicilati (come ad esempio l'acido acetilsalicilico), alcuni antidepressivi (inibitori della monoaminossidasi), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti non selettivi e l'alcol.

Gli analoghi della somatostatina (octreotide, lanreotide) possono sia ridurre che aumentare il dosaggio necessario di insulina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle da diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno insulinico generalmente diminuisce nel primo trimestre ed aumenta durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. 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 generale di salute, è un requisito essenziale nelle donne in gravidanza che hanno il diabete.

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

L'allergia locale nei pazienti è comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$). Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Questa manifestazione scompare generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In alcuni casi, reazioni locali possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina, come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione.

L'allergia sistemica che è molto rara ($< 1/10.000$) ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea su tutto il corpo, dispnea, respiro corto, diminuzione della pressione sanguigna, polso accelerato, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente. Nell'evenienza, rara, di un'allergia grave ad Humulin, è richiesto un trattamento immediato. Può essere necessario un cambiamento del tipo di insulina od un trattamento di desensibilizzazione.

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

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'Agencia Italiana del Farmaco, Sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione specifica per il sovradosaggio, poichè i valori della glicemia sono il risultato di complesse interazioni tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi a seguito della somministrazione di una quantità eccessiva di insulina rispetto all'assunzione di cibo ed al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può essere associata ad apatia, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio 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 alla somministrazione di glucagone devono essere trattati con soluzioni di glucosio per via endovenosa.

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

Humulin R: Insuline e analoghi per iniezione, ad azione rapida

Codice ATC: A10A B01

Humulin R è una preparazione di insulina ad azione rapida.

Humulin I: Insuline e analoghi per iniezione, ad azione intermedia

Codice ATC: A10A C01

Humulin I è una preparazione di insulina ad azione intermedia.

Humulin 30/70: Insuline e analoghi per iniezione, ad azione intermedia e ad azione rapida in associazione

Codice ATC: A10A D01

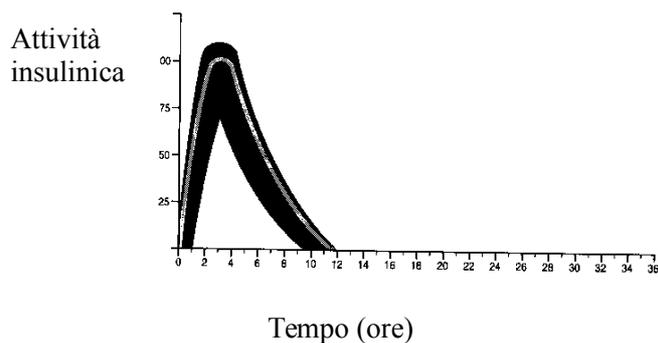
Humulin 30/70 è una sospensione premiscelata di insulina ad azione rapida e ad azione intermedia..

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

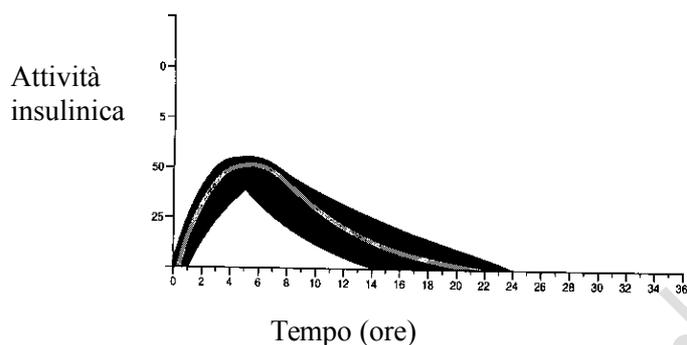
Inoltre, l'insulina esercita diverse azioni anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e la captazione degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi,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

Il tipico profilo di attività (curva di utilizzazione del glucosio) che fa seguito alla iniezione sottocutanea viene di seguito illustrato con una linea marcata bianca. Le variazioni che possono verificarsi in un paziente nel tempo e/o l'intensità dell'attività insulinica sono rappresentate invece dall'area più scura. Le variazioni individuali dipendono da diversi fattori come la dose, il sito di iniezione, la temperatura e l'attività fisica del paziente.

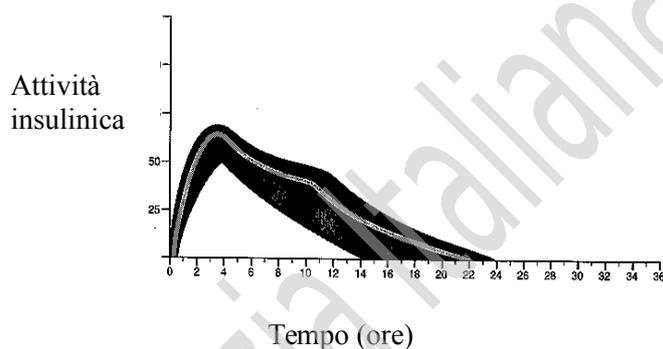
Humulin R



Humulin I



Humulin 30/70



5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'insulina non riflette l'attività metabolica dell'ormone. E' quindi più corretto esaminare le curve di utilizzazione del glucosio (come sopra riportato) per valutare l'attività dell'insulina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Humulin è un'insulina umana prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante. Negli studi di tossicologia subcronica effettuati non sono stati osservati eventi avversi gravi. L'insulina umana non è risultata mutagenica in una serie di tests di genotossicità effettuati sia in vitro che in vivo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Humulin R (Regolare):

m-cresolo

glicerolo

acqua per preparazioni iniettabili

Per aggiustare il pH possono essere aggiunti: acido cloridrico e/o sodio idrossido.

Humulin I (Isofano) e Humulin 30/70 (Miscela):

m-cresolo

glicerolo

fenolo

protamina solfato

sodio fosfato bibasico 7H₂O

zinco ossido

acqua per preparazioni iniettabili

Per aggiustare il pH possono essere aggiunti: acido cloridrico e/o sodio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Le preparazioni di Humulin non devono essere miscelate con le insuline umane di altri produttori o con le insuline di origine animale.

6.3 Periodo di validità

Cartucce non usate

Humulin R in cartuccia: 2 anni.

Humulin I e Humulin 30/70 in cartuccia: 3 anni.

Dopo l'inserimento della cartuccia

28 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Cartucce non usate

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

Dopo l'inserimento della cartuccia

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

3 ml di soluzione o sospensione in una cartuccia (vetro tipo I) con un pistoncino a stantuffo sul fondo (gomma) ed una chiusura a disco sulla sommità (gomma).

Confezione da 5 o 10 cartucce. E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non riutilizzare gli aghi. Gettare via l'ago in maniera responsabile. Aghi e penne non devono essere condivisi. Le cartucce devono essere utilizzati sino a svuotamento e quindi eliminati in maniera appropriata. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

Per prevenire la possibile trasmissione di patologie, ciascuna cartuccia deve essere utilizzata da un solo paziente, anche se l'ago inserito nel dispositivo di somministrazione viene cambiato.

Le cartucce devono essere utilizzate solo 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.

a) Preparazione di una dose

Humulin R contenuto in cartucce ha una formulazione che non necessita di essere riportata in sospensione e deve essere utilizzato solo se si presenta limpido, incolore, privo di particelle solide visibili e di aspetto simile all'acqua.

Immediatamente prima dell'uso, le cartucce contenenti Humulin I e Humulin 30/70 devono essere ruotate 10 volte tra i palmi delle mani e capovolte di 180° per 10 volte per risospenderne il contenuto fino a che l'insulina appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Le cartucce contengono una piccola biglia di vetro che agevola la miscelazione. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può portare ad un dosaggio non corretto.

Le cartucce di Humulin I e Humulin 30/70 devono essere esaminate frequentemente e non devono essere utilizzate se si osservano residui galleggianti di materiale o particelle bianche aderenti al fondo ed alle pareti della cartuccia conferendo ad essi un aspetto ghiacciato.

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

Per il caricamento della cartuccia, l'inserimento dell'ago e la somministrazione dell'insulina devono essere seguite le istruzioni del produttore allegate a ciascun dispositivo a penna.

b) Iniezione di una dose

Iniettare la corretta dose di insulina, seguendo le istruzioni del medico o dell'infermiere del centro antidiabetico.

La sede di iniezione deve essere variata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata possibilmente non più di una volta al mese.

Ogni confezione contiene un foglio illustrativo per il paziente ove sono riportate le istruzioni su come effettuare l'iniezione di insulina.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI) - Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Humulin "R 100 UI/ml soluzione iniettabile" 5 cartucce da 3 ml	AIC 025707365
Humulin "I 100 UI/ml sospensione iniettabile" 5 cartucce da 3 ml	AIC 025707353
Humulin "30/70 100 UI/ml sospensione iniettabile" 5 cartucce da 3 ml	AIC 025707391

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data dell'ultimo rinnovo: 24 aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Humulin R (Regolare) 100 UI/ml, soluzione iniettabile in flaconcino
Humulin I (Isofano) 100 UI/ml, sospensione iniettabile in flaconcino
Humulin 30/70 (Miscela) 100 UI/ml, sospensione iniettabile in flaconcino

Humulin è un nome commerciale cui si fa riferimento in questo documento.

Le suddette formulazioni sono conosciute nella Comunità Europea anche con altri nomi commerciali. La R (Regolare) è conosciuta anche come S (Solubile), la I (Isofano) come NPH, etc.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml contiene 100 UI di insulina umana (prodotta in *E.Coli* con la tecnologia del DNA ricombinante).

Humulin R (Regolare) 100 UI/ml, soluzione iniettabile in flaconcino

Un flaconcino contiene 10 ml equivalenti a 1000 UI di insulina regolare

Humulin I (Isofano) 100 UI/ml, sospensione iniettabile in flaconcino

Un flaconcino contiene 10 ml equivalenti a 1000 UI di insulina isofano

Humulin 30/70 (Miscela) 100 UI/ml, sospensione iniettabile in flaconcino

Un flaconcino contiene 10 ml equivalenti a 1000 UI di insulina isofano bifasica (30% insulina regolare / 70% insulina isofano)

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in un flaconcino.

Humulin R è una soluzione acquosa sterile, limpida ed incolore di insulina umana.

Sospensione iniettabile in un flaconcino.

Humulin I è una sospensione sterile di un precipitato bianco e cristallino di insulina umana isofano in tampone fosfato isotonic.

Humulin 30/70 è una sospensione sterile di insulina umana al 30% di insulina regolare ed al 70% di insulina isofano.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento dei pazienti con diabete mellito che richiedono insulina per il mantenimento dell'omeostasi del glucosio.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

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

Popolazione pediatrica

Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Humulin R deve essere somministrato per via sottocutanea e, sebbene non sia raccomandato, può essere somministrato anche per via intramuscolare. Humulin R può essere somministrato anche per via endovenosa.

Humulin I e Humulin 30/70 devono essere somministrati per via sottocutanea ma, sebbene non sia raccomandato, possono essere somministrati anche per via intramuscolare. Queste formulazioni non devono essere somministrate per via endovenosa.

L'iniezione sottocutanea deve essere effettuata nella parte alta delle braccia, delle cosce, delle natiche o dell'addome. La sede di iniezione deve essere variata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata possibilmente non più di una volta al mese.

Nell'effettuare l'iniezione di qualsiasi preparazione di insulina Humulin 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 attuare tecniche di somministrazione appropriate.

Humulin I può essere somministrato in associazione con Humulin R. (Vedere "Istruzioni per l'impiego e la manipolazione" - *Miscelazione delle insuline*).

La formulazione di Humulin 30/70 è una miscela definita già pronta di insulina regolare e insulina isofano ideata per evitare al paziente di effettuare una miscelazione delle due insuline. Lo schema posologico deve essere personalizzato in funzione delle esigenze metaboliche del paziente.

Ogni confezione contiene un foglio illustrativo per il paziente ove sono riportate le istruzioni su come effettuare l'iniezione di insulina.

4.3 Controindicazioni

Ipoglicemia.

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1, a meno che la somministrazione del farmaco non faccia parte di uno schema di desensibilizzazione.

In nessun caso qualsiasi formulazione di Humulin, ad eccezione di Humulin R (Regolare), può essere somministrata per via endovenosa.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Il trasferimento di un paziente ad un altro tipo o marca di insulina deve essere effettuato sotto stretto controllo medico. Cambiamenti di concentrazione, marca (produttore), tipo (Regolare, Isofano, Miscela), specie (animale, umana, analogo dell'insulina umana), e/o del metodo di produzione (DNA ricombinante rispetto alle insuline di origine animale) possono rendere necessario un cambiamento nel dosaggio.

Alcuni pazienti che fanno uso di insulina umana possono richiedere una modifica nel dosaggio rispetto a quello impiegato con le insuline di origine animale. Se è necessario un aggiustamento del dosaggio, questo può verificarsi con la prima dose oppure durante le prime settimane o mesi.

Alcuni pazienti che hanno avuto reazioni ipoglicemiche dopo il trasferimento 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 di origine animale precedentemente utilizzata. I pazienti il cui controllo glicemico è migliorato in modo considerevole, ad esempio intensificando la terapia insulinica, possono perdere in parte o totalmente i sintomi premonitori dell'ipoglicemia e pertanto devono esserne informati. Altre condizioni che possono rendere meno evidenti o differenti i sintomi

premonitori dell'ipoglicemia comprendono la lunga durata del diabete, la neuropatia diabetica o l'impiego di alcuni farmaci come i beta-bloccanti. Reazioni ipo- ed iperglicemiche non controllate possono causare perdita di coscienza, coma o morte.

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

Il trattamento con insulina umana può portare alla formazione di anticorpi, ma i titoli anticorpali prodotti risultano essere più bassi di quelli relativi all'impiego di insulina purificata di origine animale.

Il fabbisogno di insulina può cambiare significativamente in presenza di malattie delle ghiandole surrenali, ipofisi o tiroide ed in presenza di insufficienza epatica o renale.

Il fabbisogno di insulina può aumentare durante una malattia od in presenza di disturbi emotivi.

Un aggiustamento del dosaggio di insulina può anche essere necessario se i pazienti modificano il loro livello di attività fisica o cambiano la loro dieta abituale.

Uso di insulina umana 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 insulina umana. 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.

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

E' noto che un certo numero di specialità medicinali interagiscono con il metabolismo del glucosio e pertanto deve essere consultato il medico quando sono usati altri farmaci in aggiunta ad insulina umana (vedere il paragrafo 4.4). Il medico deve quindi tener presente eventuali interazioni e deve sempre chiedere ai pazienti se utilizzano altri medicinali.

Il fabbisogno di insulina può essere aumentato da sostanze ad attività iperglicemizzante, come glucocorticoidi, ormoni tiroidei, ormone della crescita, danazolo, beta₂-simpaticomimetici (come salbutamolo, terbutalina, ritodrina) e tiazidi.

Il fabbisogno di insulina può essere diminuito in presenza di sostanze ad attività ipoglicemizzante come ipoglicemizzanti orali, salicilati (come ad esempio l'acido acetilsalicilico), alcuni antidepressivi (inibitori della monoaminoossidasi), alcuni inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (captopril, enalapril), gli antagonisti del recettore dell'angiotensina II, i beta-bloccanti non selettivi e l'alcol.

Gli analoghi della somatostatina (octreotide, lanreotide) possono sia ridurre che aumentare il dosaggio necessario di insulina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Durante la gravidanza, è essenziale mantenere un buon controllo delle pazienti in trattamento con insulina, sia quelle affette da diabete gestazionale che quelle da diabete mellito insulino-dipendente. Il fabbisogno insulinico generalmente diminuisce nel primo trimestre ed aumenta durante il secondo e terzo trimestre di gravidanza. 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 generale di salute, è un requisito essenziale nelle donne in gravidanza che hanno il diabete.

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

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

L'allergia locale nei pazienti è comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$). Arrossamento, edema e prurito possono manifestarsi nella sede dell'iniezione di insulina. Questa manifestazione scompare generalmente dopo alcuni giorni o dopo qualche settimana. In alcuni casi, reazioni locali possono essere imputabili a fattori diversi dall'insulina, come sostanze irritanti presenti nel prodotto usato per disinfettare la cute o una tecnica non corretta di esecuzione dell'iniezione.

L'allergia sistemica che è molto rara ($< 1/10.000$) ma potenzialmente più grave, è una allergia generalizzata all'insulina. Essa può causare un'eruzione cutanea su tutto il corpo, dispnea, respiro corto, diminuzione della pressione sanguigna, polso accelerato, sudorazione. I casi gravi di allergia generalizzata possono mettere in pericolo la vita del paziente. Nell'evenienza, rara, di un'allergia grave ad Humulin, è richiesto un trattamento immediato. Può essere necessario un cambiamento del tipo di insulina od un trattamento di desensibilizzazione.

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

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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

Per l'insulina non si ha una definizione specifica per il sovradosaggio, poichè i valori della glicemia sono il risultato di complesse interazioni tra i livelli di insulinemia, la disponibilità di glucosio ed altri processi metabolici. L'ipoglicemia può verificarsi a seguito della somministrazione di una quantità eccessiva di insulina rispetto all'assunzione di cibo ed al dispendio energetico.

L'ipoglicemia può essere associata ad apatia, confusione, palpitazioni, cefalea, sudorazione e vomito.

Gli episodi di ipoglicemia lieve rispondono alla somministrazione per via orale di glucosio 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 alla somministrazione di glucagone devono essere trattati con soluzioni di glucosio per via endovenosa.

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

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

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica:

Humulin R: Insuline e analoghi per iniezione, ad azione rapida

Codice ATC: A10A B01

Humulin R è una preparazione di insulina ad azione rapida.

Humulin I: Insuline e analoghi per iniezione, ad azione intermedia

Codice ATC: A10A C01

Humulin I è una preparazione di insulina ad azione intermedia.

Humulin 30/70: Insuline e analoghi per iniezione, ad azione intermedia e ad azione rapida in associazione

Codice ATC: A10A D01

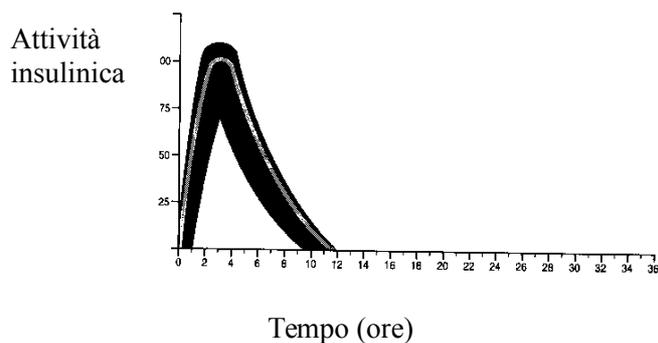
Humulin 30/70 è una sospensione premiscelata di insulina ad azione rapida e ad azione intermedia.

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

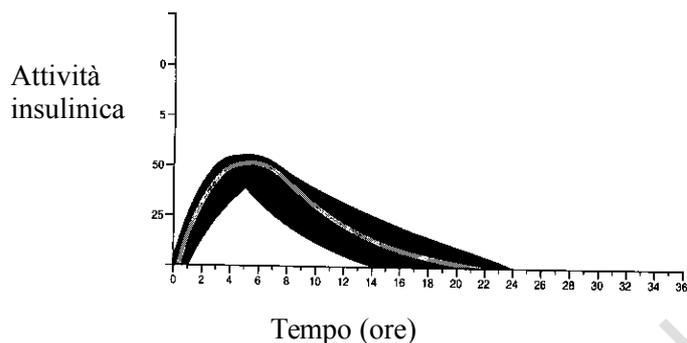
Inoltre, l'insulina esercita diverse azioni anticataboliche ed anaboliche su differenti tessuti. Nel tessuto muscolare incrementa la sintesi del glicogeno, degli acidi grassi, del glicerolo, delle proteine e la captazione degli aminoacidi, mentre riduce la glicogenolisi, la gluconeogenesi, la chetogenesi,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

Il tipico profilo di attività (curva di utilizzazione del glucosio) che fa seguito alla iniezione sottocutanea viene di seguito illustrato con una linea marcata bianca. Le variazioni che possono verificarsi in un paziente nel tempo e/o l'intensità dell'attività insulinica sono rappresentate invece dall'area più scura. Le variazioni individuali dipendono da diversi fattori come la dose, il sito di iniezione, la temperatura e l'attività fisica del paziente.

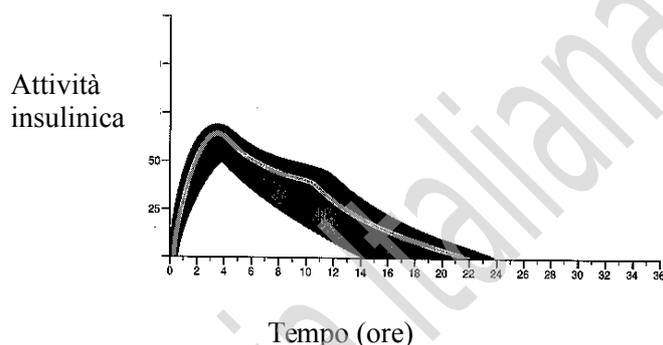
Humulin R



Humulin I



Humulin 30/70



5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica dell'insulina non riflette l'attività metabolica dell'ormone. E' quindi più corretto esaminare le curve di utilizzazione del glucosio (come sopra riportato) per valutare l'attività dell'insulina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Humulin è un'insulina umana prodotta con la tecnologia del DNA ricombinante. Negli studi di tossicologia subcronica effettuati non sono stati osservati eventi avversi gravi. L'insulina umana non è risultata mutagenica in una serie di tests di genotossicità effettuati sia in vitro che in vivo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Humulin R (Regolare):

m-cresolo

glicerolo
acqua per preparazioni iniettabili
Per aggiustare il pH possono essere aggiunti: acido cloridrico e/o sodio idrossido.

Humulin I (Isofano) e Humulin 30/70 (Miscela):

m-cresolo
glicerolo
fenolo
protamina solfato
sodio fosfato bibasico 7H₂O
zinco ossido
acqua per preparazioni iniettabili
Per aggiustare il pH possono essere aggiunti: acido cloridrico e/o sodio idrossido.

6.2 Incompatibilità

Le preparazioni di Humulin non devono essere miscelate con le insuline umane di altri produttori o con le insuline di origine animale.

6.3 Periodo di validità

Flaconcini integri

3 anni.

Dopo il primo uso

28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Flaconcini integri

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

Dopo il primo uso

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

10 ml di soluzione o sospensione contenuta in un flaconcino (vetro tipo I), chiuso con un tappo (gomma) sigillato con una ghiera (alluminio) con una copertura di protezione (plastica). Confezione da 1, 2 o 5 flaconcini (5 confezioni da 1 flaconcino). E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Non riutilizzare gli aghi. Gettare via l'ago in maniera responsabile. Gli aghi non devono essere condivisi. I flaconcini devono essere utilizzati sino a svuotamento e quindi eliminati in maniera appropriata. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Istruzioni per l'impiego e la manipolazione

La soluzione o sospensione iniettabile in flaconcino da 10 ml deve essere utilizzata insieme ad una apposita siringa (graduazione 100 UI/ml).

a) Preparazione di una dose

Humulin R contenuto in flaconcini ha una formulazione che non necessita di essere riportata in sospensione e deve essere utilizzato solo se si presenta limpido, incolore, privo di particelle solide visibili e di aspetto simile all'acqua.

Prima dell'uso, i flaconcini di Humulin I e Humulin 30/70 devono essere ruotati tra i palmi delle mani diverse volte per riportare l'insulina completamente in sospensione fino a che l'insulina appare uniformemente torbida o lattescente. Se ciò non accade, ripetere il suddetto procedimento fino a che i componenti risultino essere miscelati. Non agitare con forza, poiché tale manovra può causare la formazione di schiuma che può portare ad un dosaggio non corretto.

I flaconcini di Humulin I e Humulin 30/70 devono essere esaminati frequentemente e non devono essere utilizzati se si osservano residui galleggianti di materiale o particelle bianche aderenti al fondo ed alle pareti del flaconcino conferendo ad essi un aspetto ghiacciato.

Miscelazione delle insuline: l'insulina ad azione più rapida deve essere aspirata nella siringa per prima, allo scopo di prevenire la contaminazione del flaconcino da parte del preparato a più lunga attività. Si consiglia di iniettare direttamente subito dopo aver effettuato la miscelazione. Comunque, in caso di somministrazioni che necessariamente devono essere effettuate con un certo ritardo rispetto al momento della preparazione della miscela, la procedura va sempre eseguita nelle medesime condizioni operative.

In alternativa alla miscelazione, è possibile utilizzare siringhe o cartucce separate di Humulin R e Humulin I per la somministrazione del quantitativo corretto di ciascuna formulazione.

Preparare la siringa prima dell'iniezione seguendo le istruzioni del medico o dell'infermiere del centro antidiabetico.

Usare una siringa per insulina graduata per la concentrazione di insulina da somministrare.

b) Iniezione di una dose

Iniettare la corretta dose di insulina, seguendo le istruzioni del medico o dell'infermiere del centro antidiabetico.

La sede di iniezione deve essere variata, in modo tale che la stessa sede venga ad essere interessata possibilmente non più di una volta al mese.

Ogni confezione contiene un foglio illustrativo per il paziente ove sono riportate le istruzioni su come effettuare l'iniezione di insulina.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Eli Lilly Italia S.p.A., Via Gramsci 731/733, 50019 Sesto Fiorentino (FI) - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Humulin "R 100 UI/ml soluzione iniettabile" 1 flaconcino da 10 ml	AIC 025707011
Humulin "I 100 UI/ml sospensione iniettabile" 1 flaconcino da 10 ml	AIC 025707035
Humulin "30/70 100 UI/ml sospensione iniettabile" 1 flaconcino da 10 ml	AIC 025707187

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data dell'ultimo rinnovo: 24 aprile 2006

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO