ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mixtard 30 40 unités internationales/ml, suspension injectable en flacon.
Mixtard 30 100 unités internationales/ml, suspension injectable en flacon.
Mixtard 30 Penfill 100 unités internationales/ml, suspension injectable en cartouche.
Mixtard 30 InnoLet 100 unités internationales/ml, suspension injectable en stylo prérempli.
Mixtard 30 FlexPen 100 unités internationales/ml, suspension injectable en stylo prérempli.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Mixtard 30 flacon (40 unités internationales/ml)
1 flacon contient 10 ml, équivalent à 400 unités internationales. 1 ml de suspension contient 40 unités internationales d'insuline humaine* soluble/insuline isophane (NPH) humaine* dans un rapport de 30/70 (équivalent à 1,4 mg).

Mixtard 30 flacon (100 unités internationales/ml)
1 flacon contient 10 ml, équivalent à 1 000 unités internationales. 1 ml de suspension contient 100 unités internationales d'insuline humaine* soluble/insuline isophane (NPH) humaine* dans un rapport de 30/70 (équivalent à 3,5 mg).

Mixtard 30 Penfill
1 cartouche contient 3 ml, équivalent à 300 unités internationales. 1 ml de suspension contient 100 unités internationales d'insuline humaine* soluble/insuline isophane (NPH) humaine* dans un rapport de 30/70 (équivalent à 3,5 mg).

Mixtard 30 InnoLet/Mixtard 30 FlexPen
1 stylo prérempli contient 3 ml, équivalent à 300 unités internationales. 1 ml de suspension contient 100 unités internationales d'insuline humaine* soluble/insuline isophane (NPH) humaine* dans un rapport de 30/70 (équivalent à 3,5 mg).

*L'insuline humaine est produite dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Mixtard 30 contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; Mixtard 30 est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

La suspension est opaque, blanche et aqueuse.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mixtard est indiqué dans le traitement du diabète.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La teneur en insuline des insulines humaines est exprimée en unités internationales.

La posologie de Mixtard dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Les insulines prémélangées sont généralement administrées une ou deux fois par jour lorsqu'un effet initial rapide associé à un effet plus prolongé est recherché. Il est recommandé de surveiller la glycémie afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal.

Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,3 et 1,0 unité internationale/kg/jour.
Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)
Mixtard peut être utilisé chez les patients âgés.
Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle chez les patients âgés.

Troubles rénaux ou hépatiques
Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline.
Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline humaine de façon individuelle chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques.

Population pédiatrique
Mixtard peut être utilisé chez les enfants et les adolescents.

En remplacement d'autres insulines

Lors du remplacement d'autres insulines d'action intermédiaire ou prolongée, un ajustement de la dose de Mixtard et des horaires d'administration pourra être nécessaire.

Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Mixtard est une insuline humaine d'action mixte. C'est une formulation biphasique contenant une insuline d'action rapide et une insuline d'action prolongée.

Mixtard est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, la paroi abdominale, la région fessière ou la région deltoïde. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les suspensions d'insuline ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse. L'injection dans un pli cutané diminue le risque d'injection intramusculaire accidentelle.

L'aiguille doit demeurer sous la peau pendant au moins 6 secondes pour garantir l'injection de la totalité de la dose.
Une injection par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale assure une absorption plus rapide que dans les autres sites d'injection. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique.

Dans les 30 minutes qui suivent l'injection, le patient doit prendre un repas ou un en-cas contenant des glucides.

Les suspensions d'insuline ne doivent pas être utilisées dans les pompes à perfusion d'insuline.

Pour des instructions d'utilisation détaillées, veuillez vous référer à la notice.

Mixtard 30 flacon (40 unités internationales/ml)/Mixtard 30 flacon (100 unités internationales/ml)
Administration avec une seringue
Les flacons de Mixtard doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate.

Mixtard 30 Penfill
Administration avec un système d'administration d'insuline
Mixtard Penfill est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine ou NovoTwist. Mixtard Penfill ne convient que pour les injections sous-cutanées administrées au moyen d'un stylo réutilisable. Si une administration au moyen d'une seringue, est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon.

Mixtard 30 InnoLet
Administration avec InnoLet
Mixtard InnoLet est un stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm. InnoLet permet d'injecter 1 à 50 unités par paliers de 1 unité. Mixtard InnoLet ne convient que pour les injections sous-cutanées. Si une administration au moyen d'une seringue, est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon.

Mixtard 30 FlexPen
Administration avec FlexPen
Mixtard FlexPen est un stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm. FlexPen permet d'injecter 1 à 60 unités par paliers de 1 unité. Mixtard FlexPen ne convient que pour les injections sous-cutanées. Si une administration au moyen d'une seringue, est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de voyager dans des pays avec des fuseaux horaires différents, le patient devra consulter son médecin dans la mesure où il devra éventuellement prendre son insuline et ses repas à des horaires différents.

Hyperglycémie

Une posologie inadaptée ou un arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique.
En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine.
Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent éventuellement conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale.

Hypoglycémie

L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie.

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins en insuline du patient. En cas d'hypoglycémie ou si une hypoglycémie est suspectée, Mixtard ne doit pas être injecté. Après stabilisation de la glycémie du patient, un ajustement de la dose devra être envisagé (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement des signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien.

Les maladies concomitantes, en particulier les infections et les états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline.

Si les patients changent de type d'insuline, les symptômes précurseurs d'hypoglycémie peuvent être modifiés ou devenir moins prononcés que ceux survenus avec leur précédente insuline.

En remplacement d'autres insulines

En cas de changement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical attentif. Les changements de concentration, de marque (fabricant), de type, d'origine (insuline animale, insuline humaine ou analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant ou insuline d'origine animale) peuvent nécessiter un changement de dose. Les patients qui passent à Mixtard en remplacement d'un autre type d'insuline pourront nécessiter une augmentation du nombre d'injections quotidiennes ou une modification de la dose par rapport à leurs insulines habituelles. Si un ajustement s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première dose ou pendant les premières semaines ou les premiers mois.

Réactions au site d'injection

Comme avec toute insulinothérapie, des réactions au site d'injection peuvent survenir, se traduisant par une douleur, une rougeur, un urticaire, une inflammation, une ecchymose, une tuméfaction et un prurit. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions. Ces réactions disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au site d'injection peuvent nécessiter l'arrêt de Mixtard.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection d'une zone affectée vers une zone non affectée, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

Association de Mixtard avec la pioglitazone

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone était utilisée en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la pioglitazone et

Mixtard est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

En prévention des confusions accidentelles/erreurs médicamenteuses

Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre Mixtard et les autres insulines.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline du patient :
Antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides.

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline du patient :
Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.

L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.

L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune restriction au traitement du diabète par l'insuline pendant la grossesse car l'insuline ne franchit pas la barrière placentaire.

L'hypoglycémie et l'hyperglycémie, qui peuvent survenir lors d'un traitement mal contrôlé du diabète, accroissent toutes deux les risques de malformations et de mort *in utero*. Chez la femme enceinte diabétique, il est recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent généralement rapidement au niveau antérieur à la grossesse.

Allaitement

L'administration de Mixtard pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.
L'insulinothérapie de la mère qui allaite ne présente aucun risque pour le bébé. Il peut cependant être nécessaire d'adapter la dose de Mixtard.

Fertilité

Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline humaine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être évaluée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique ; voir Description de certains effets indésirables ci-dessous.

Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit au site d'injection) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques et classés par fréquence MedDRA et selon les classes de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	Peu fréquent – Urticaire, rash
	Très rare – Réactions anaphylactiques*
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent – Hypoglycémie*
Affections du système nerveux	Peu fréquent – Neuropathie périphérique (neuropathie douloureuse)
Affections oculaires	Très rare – Anomalies de la réfraction
	Peu fréquent – Rétinopathie diabétique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent – Lipodystrophie*
	Fréquence indéterminée – Amyloïdose cutanée*†
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent – Réactions au site d'injection
	Peu fréquent – Œdème

* voir Description de certains effets indésirables
† EI provenant de données après commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Réactions anaphylactiques
La survenue de réactions d'hypersensibilité généralisée (notamment des éruptions cutanées généralisées, prurit, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème angioneurotique, difficultés respiratoires, palpitations et baisse de la pression artérielle) est très rare, mais ces réactions peuvent potentiellement engager le pronostic vital.

Hypoglycémie
L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est l'hypoglycémie. Celle-ci survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations.

Lors des essais cliniques, la fréquence des hypoglycémies a varié en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) et l'amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du site d'injectionet retarder l'absorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou éviter ces réactions (voir rubrique 4.4).
Population pédiatrique

Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.

Autres populations particulières

Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage. Cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives si de trop fortes doses sont administrées par rapport aux besoins du patient :

- Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'aliments sucrés. On conseille donc aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux des aliments sucrés.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, avec perte de connaissance, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par un professionnel de santé.

Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, d'action intermédiaire ou prolongée et d'action rapide combinées, insuline (humaine). Code ATC : A10AD01.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'effet hypoglycémiant de l'insuline est dû à la liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses, facilitant ainsi l'assimilation du glucose, et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.

Mixtard est une insuline d'action mixte.
Mixtard commence à agir dans les 30 minutes après l'injection, son effet maximum apparaît dans les 2 à 8 heures et sa durée d'action totale est d'environ 24 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans la circulation sanguine, l'insuline a une demi-vie de quelques minutes. Par conséquent, le profil d'action d'une préparation d'insuline est uniquement déterminé par ses caractéristiques d'absorption.

Ce processus est influencé par plusieurs facteurs (par exemple la dose d'insuline, la voie et le site d'injection, l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané, le type de diabète). La pharmacocinétique des insulines est par conséquent impactée par les variations intra- et inter-individuelles significatives.

Absorption

Le profil d'absorption est dû au fait que le produit est un mélange d'insulines à absorptions rapide et prolongée respectivement. La concentration plasmatique maximale de l'insuline d'action rapide est atteinte 1,5 à 2,5 heures après l'administration sous-cutanée.

Distribution

Aucune forte liaison aux protéines plasmatiques, à l'exception d'éventuels anticorps anti-insuline présents dans la circulation, n'a été observée.

Métabolisme

L'insuline humaine serait dégradée par une insuline-protéase ou par des enzymes de dégradation de l'insuline et, peut-être, par une protéine disulfure isomérase. Plusieurs sites de clivage (hydrolyse) sur la molécule d'insuline humaine ont été proposés. Aucun des métabolites formés après clivage n'est actif.

Élimination

La demi-vie terminale est déterminée par la vitesse d'absorption à partir du tissu sous-cutané. La demi-vie terminale ($t_{½}$) mesure donc l'absorption plutôt que l'élimination de l'insuline du plasma (dans la circulation sanguine, l'insuline a une $t_{½}$ de quelques minutes). Les essais ont mis en évidence une $t_{½}$ de 5 à 10 heures environ.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de zinc
Glycérol
Métacrésol
Phénol
Phosphate disodique dihydraté
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Sulfate de protamine
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Les insulines doivent être mélangées uniquement avec des constituants avec lesquels leur compatibilité est connue.
Les suspensions d'insuline ne doivent pas être ajoutées aux solutés de perfusion.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture : 30 mois.

Mixtard 30 flacon (40 unités internationales/ml)/Mixtard 30 flacon (100 unités internationales/ml)
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : le produit peut être conservé pendant 6 semaines au maximum. À conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

Mixtard 30 Penfill/Mixtard 30 InnoLet/Mixtard 30 FlexPen
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : le produit peut être conservé pendant 6 semaines au maximum. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

Mixtard 30 flacon (40 unités internationales/ml)/Mixtard 30 flacon (100 unités internationales/ml)
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Mixtard 30 Penfill
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.
Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Mixtard 30 InnoLet/Mixtard 30 FlexPen
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.
Conserver le capuchon sur le stylo à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Mixtard 30 flacon (40 unités internationales/ml)/Mixtard 30 flacon (100 unités internationales/ml)
Flacon (verre de type 1) obturé par un disque (caoutchouc bromobutyle/polyisoprène) et une capsule de protection inviolable en plastique contenant 10 ml de suspension.

Boîtes de 1 ou 5 flacons de 10 ml ou emballage multiple de 5 boîtes de 1 flacon de 10 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Mixtard 30 Penfill
Cartouche (verre de type 1) munie d'un piston (bromobutyle) et d'une fermeture en caoutchouc (bromobutyle/polyisoprène) contenant 3 ml de suspension. La cartouche contient une bille de verre qui facilite la remise en suspension.

Boîtes de 1, 5 ou 10 cartouches. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Mixtard 30 InnoLet/Mixtard 30 FlexPen
Cartouche (verre de type 1) munie d'un piston (bromobutyle) et d'une fermeture en caoutchouc (bromobutyle/polyisoprène) contenant 3 ml de suspension dans un stylo prérempli multidose jetable en polypropylène. La cartouche contient une bille de verre qui facilite la remise en suspension.

Boîtes de 1, 5 ou 10 stylos préremplis. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Après avoir sorti un flacon, une cartouche ou un stylo prérempli de Mixtard du réfrigérateur, il est recommandé d'attendre que le flacon, la cartouche ou le stylo prérempli de Mixtard arrive à température ambiante avant de remettre l'insuline en suspension, comme indiqué dans les instructions concernant la première utilisation.

Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez que le liquide remis en suspension n'est pas uniformément blanc et opaque.

Mixtard ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Le patient sera averti du fait qu'il doit jeter l'aiguille et la seringue après chaque injection.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Les aiguilles, les seringues, les cartouches et les stylos préremplis ne doivent pas être partagés.

La cartouche ne doit pas être reremplie.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Mixtard 30 flacon (40 unités internationales/ml)
EU/1/02/231/001
EU/1/02/231/002
EU/1/02/231/036

Mixtard 30 flacon (100 unités internationales/ml)
EU/1/02/231/003
EU/1/02/231/004
EU/1/02/231/037

Mixtard 30 Penfill
EU/1/02/231/011
EU/1/02/231/012
EU/1/02/231/013

Mixtard 30 InnoLet
EU/1/02/231/030
EU/1/02/231/031
EU/1/02/231/032

Mixtard 30 FlexPen
EU/1/02/231/033
EU/1/02/231/034
EU/1/02/231/035

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 07 octobre 2002
Date de dernier renouvellement : 18 septembre 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mixtard 50 Penfill 100 unités internationales/ml, suspension injectable en cartouche.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 cartouche contient 3 ml, équivalent à 300 unités internationales. 1 ml de suspension contient 100 unités internationales d'insuline humaine* soluble/insuline isophane (NPH) humaine* dans un rapport de 50/50 (équivalent à 3,5 mg).

*L'insuline humaine est produite dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

Excipient à effet notoire :

Mixtard 50 contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; Mixtard 50 est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable.

La suspension est opaque, blanche et aqueuse.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Mixtard est indiqué dans le traitement du diabète.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La teneur en insuline des insulines humaines est exprimée en unités internationales.

La posologie de Mixtard dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Les insulines prémélangées sont généralement administrées une ou deux fois par jour lorsqu'un effet initial rapide associé à un effet plus prolongé est recherché. Il est recommandé de surveiller la glycémie afin d'obtenir un équilibre glycémique optimal.

Les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,3 et 1,0 unité internationale/kg/jour.
Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

Populations particulières

Sujets âgés (≥ 65 ans)
Mixtard peut être utilisé chez les patients âgés.
Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle chez les patients âgés.

Troubles rénaux ou hépatiques
Les troubles rénaux ou hépatiques peuvent réduire les besoins du patient en insuline.
Il est nécessaire d'intensifier le contrôle glycémique et d'ajuster la dose d'insuline humaine de façon individuelle chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques.

Population pédiatrique
Mixtard peut être utilisé chez les enfants et les adolescents.

En remplacement d'autres insulines

Lors du remplacement d'autres insulines d'action intermédiaire ou prolongée, un ajustement de la dose de Mixtard et des horaires d'administration pourra être nécessaire.

Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les premières semaines (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Mixtard est une insuline humaine d'action mixte. C'est une formulation biphasique contenant une insuline d'action rapide et une insuline d'action prolongée.

Mixtard est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, la paroi abdominale, la région fessière ou la région deltoïde. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8). Les suspensions d'insuline ne doivent jamais être administrées par voie intraveineuse. L'injection dans un pli cutané diminue le risque d'injection intramusculaire accidentelle.

L'aiguille doit demeurer sous la peau pendant au moins 6 secondes pour garantir l'injection de la totalité de la dose.
Une injection par voie sous-cutanée dans la paroi abdominale assure une absorption plus rapide que dans les autres sites d'injection. La durée d'action varie en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique.

Dans les 30 minutes qui suivent l'injection, le patient doit prendre un repas ou un en-cas contenant des glucides.

Les suspensions d'insuline ne doivent pas être utilisées dans les pompes à perfusion d'insuline.

Administration avec un système d'administration d'insuline
Mixtard Penfill est conçu pour être utilisé avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine ou NovoTwist. Mixtard Penfill ne convient que pour les injections sous-cutanées administrées au moyen d'un stylo réutilisable. Si une administration au moyen d'une seringue, est nécessaire, il convient d'utiliser un flacon.

Mixtard Penfill est accompagné d'une notice dont les instructions détaillées doivent être respectées.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de voyager dans des pays avec des fuseaux horaires différents, le patient devra consulter son médecin dans la mesure où il devra éventuellement prendre son insuline et ses repas à des horaires différents.

Hyperglycémie

Une posologie inadaptée ou un arrêt du traitement, en particulier chez les diabétiques de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine.
Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent éventuellement conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale.

Hypoglycémie

L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie.

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins en insuline du patient. En cas d'hypoglycémie ou si une hypoglycémie est suspectée, Mixtard ne doit pas être injecté. Après stabilisation de la glycémie du patient, un ajustement de la dose devra être envisagé (voir rubriques 4.8 et 4.9).

Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré, par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée, peuvent constater un changement des signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien.

Les maladies concomitantes, en particulier les infections et les états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline.

Si les patients changent de type d'insuline, les symptômes précurseurs d'hypoglycémie peuvent être modifiés ou devenir moins prononcés que ceux survenus avec leur précédente insuline.

En remplacement d'autres insulines

En cas de changement de type ou de marque d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical attentif. Les changements de concentration, de marque (fabricant), de type, d'origine (insuline animale, insuline humaine ou analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant ou insuline d'origine animale) peuvent nécessiter un changement de dose. Les patients qui passent à Mixtard en remplacement d'un autre type d'insuline pourront nécessiter une augmentation du nombre d'injections quotidiennes ou une modification de la dose par rapport à leurs insulines habituelles. Si un ajustement s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première dose ou pendant les premières semaines ou les premiers mois.

Réactions au site d'injection

Comme avec toute insulinothérapie, des réactions au site d'injection peuvent survenir, se traduisant par une douleur, une rougeur, un urticaire, une inflammation, une ecchymose, une tuméfaction et un prurit. Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions. Ces réactions disparaissent généralement en l'espace de quelques jours à quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au site d'injection peuvent nécessiter l'arrêt de Mixtard.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après changement du site d'injection d'une zone affectée vers une zone non affectée, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

Association de Mixtard avec la pioglitazone

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone était utilisée en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la pioglitazone et Mixtard est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

En prévention des confusions accidentelles/erreurs médicamenteuses

Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre Mixtard et les autres insulines.

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline du patient :
Antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides.

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline du patient :
Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie.

L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.

L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe aucune restriction au traitement du diabète par l'insuline pendant la grossesse car l'insuline ne franchit pas la barrière placentaire.

L'hypoglycémie et l'hyperglycémie, qui peuvent survenir lors d'un traitement mal contrôlé du diabète, accroissent toutes deux les risques de malformations et de mort *in utero*. Chez la femme enceinte

diabétique, il est recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse. Les besoins en insuline chutent habituellement au cours du premier trimestre puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent généralement rapidement au niveau antérieur à la grossesse.

Allaitement

L'administration de Mixtard pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction. L'insulinothérapie de la mère qui allaite ne présente aucun risque pour le bébé. Il peut cependant être nécessaire d'adapter la dose de Mixtard.

Fertilité

Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline humaine n'ont pas mis en évidence d'effets délétères sur la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être évaluée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique ; voir Description de certains effets indésirables ci-dessous.

Au début du traitement par insuline, des anomalies de la réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit au site d'injection) peuvent survenir. Ces réactions sont habituellement transitoires. Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être associée à une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement réversible. Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques et classés par fréquence MedDRA et selon les classes de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire	Peu fréquent – Urticaire, rash
	Très rare – Réactions anaphylactiques*

Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent – Hypoglycémie*
Affections du système nerveux	Peu fréquent – Neuropathie périphérique (neuropathie douloureuse)
Affections oculaires	Très rare – Anomalies de la réfraction
	Peu fréquent – Rétinopathie diabétique
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquent – Lipodystrophie*
	Fréquence indéterminée – Amyloïdose cutanée*†
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Peu fréquent – Réactions au site d'injection
	Peu fréquent – Œdème

* voir Description de certains effets indésirables
† EI provenant de données après commercialisation.

Description de certains effets indésirables

Réactions anaphylactiques
La survenue de réactions d'hypersensibilité généralisée (notamment des éruptions cutanées généralisées, prurit, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème angioneurotique, difficultés respiratoires, palpitations et baisse de la pression artérielle) est très rare, mais ces réactions peuvent potentiellement engager le pronostic vital.

Hypoglycémie
L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est l'hypoglycémie. Celle-ci survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations.

Lors des essais cliniques, la fréquence des hypoglycémies a varié en fonction de la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) et l'amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du site d'injection et retarder la résorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou à éviter ces réactions (rubrique 4.4).

Population pédiatrique

Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés dans la population pédiatrique ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.

Autres populations particulières

Depuis la mise sur le marché et lors des essais cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent pas de différences avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage. Cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives si de trop fortes doses sont administrées par rapport aux besoins du patient :

- Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'aliments sucrés. On conseille donc aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux des aliments sucrés.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, avec perte de connaissance, peuvent être traités par administration intramusculaire ou sous-cutanée de glucagon (0,5 à 1 mg) par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par un professionnel de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, d'action intermédiaire ou prolongée et d'action rapide combinées, insuline (humaine). Code ATC : A10AD01.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

L'effet hypoglycémiant de l'insuline est dû à la liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses, facilitant ainsi l'assimilation du glucose, et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.

Mixtard est une insuline d'action mixte.
Mixtard commence à agir dans les 30 minutes après l'injection, son effet maximum apparaît dans les 2 à 8 heures et sa durée d'action totale est d'environ 24 heures.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Dans la circulation sanguine, l'insuline a une demi-vie de quelques minutes. Par conséquent, le profil de la durée d'action d'une préparation d'insuline est uniquement déterminé par ses caractéristiques d'absorption.

Ce processus est influencé par plusieurs facteurs (par exemple la dose d'insuline, la voie et le site d'injection, l'épaisseur du tissu adipeux sous-cutané, le type de diabète). La pharmacocinétique des insulines est par conséquent impactée par les variations intra- et inter-individuelles significatives.

Absorption

Le profil d'absorption est dû au fait que le produit est un mélange d'insulines à absorptions rapide et prolongée respectivement. La concentration plasmatique maximale de l'insuline d'action rapide est atteinte 1,5 à 2,5 heures après l'administration sous-cutanée.

Distribution

Aucune forte liaison aux protéines plasmatiques, à l'exception d'éventuels anticorps anti-insuline présents dans la circulation, n'a été observée.

Métabolisme

L'insuline humaine serait dégradée par une insuline-protéase ou par des enzymes de dégradation de l'insuline et, peut-être, par une protéine disulfure isomérase. Plusieurs sites de clivage (hydrolyse) sur la molécule d'insuline humaine ont été proposés. Aucun des métabolites formés après clivage n'est actif.

Élimination

La demi-vie terminale est déterminée par la vitesse d'absorption à partir du tissu sous-cutané. La demi-vie terminale ($t_{½}$) mesure donc l'absorption plutôt que l'élimination de l'insuline du plasma (dans la circulation sanguine, l'insuline a une $t_{½}$ de quelques minutes). Les essais ont mis en évidence une $t_{½}$ de 5 à 10 heures environ.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de zinc
Glycérol
Métacrésol
Phénol
Phosphate disodique dihydraté
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Sulfate de protamine
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Les insulines doivent être mélangées uniquement avec des constituants avec lesquels leur compatibilité est connue.
Les suspensions d'insuline ne doivent pas être ajoutées aux solutés de perfusion.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture : 30 mois.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : le produit peut être conservé pendant 6 semaines au maximum. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler.
Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Cartouche (verre de type 1) munie d'un piston (bromobutyle) et d'une fermeture en caoutchouc (bromobutyle/polyisoprène) contenant 3 ml de suspension. La cartouche contient une bille de verre qui facilite la remise en suspension.

Boîtes de 1, 5 ou 10 cartouches. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Les aiguilles et Mixtard Penfill ne doivent pas être partagés. La cartouche ne doit pas être remplie.

Après avoir sorti Mixtard Penfill du réfrigérateur, il est recommandé d'attendre que Mixtard Penfill arrive à température ambiante avant de remettre l'insuline en suspension, comme indiqué dans les instructions concernant la première utilisation.

Ne pas utiliser ce médicament si vous remarquez que le liquide remis en suspension n'est pas uniformément blanc et opaque.

Mixtard ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Le patient sera averti du fait qu'il doit jeter l'aiguille après chaque injection.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/231/017
EU/1/02/231/018
EU/1/02/231/019

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 07 octobre 2002
Date de dernier renouvellement : 18 septembre 2007

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

ANNEXE II

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANTS DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants de la substance active d'origine biologique

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

Novo Nordisk A/S
Hallas Allé
DK-4400 Kalundborg
Danemark

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Mixtard 30 InnoLet et Mixtard 50 Penfill :

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

Mixtard 30 flacon, Penfill et FlexPen :

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (FLACON)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mixtard 30 40 UI/ml
Suspension injectable
insuline humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 flacon contient 10 ml, équivalent à 400 UI. 1 ml de suspension contient 40 UI d'insuline humaine (30 % d'insuline soluble et 70 % d'insuline isophane) (équivalent à 1,4 mg)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique pour ajustement du pH, sulfate de protamine et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

1 flacon de 10 ml
5 flacons de 10 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension conformément aux instructions
N'utiliser le liquide remis en suspension que s'il est uniformément blanc et opaque

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP/
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à utiliser dans les 6 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler
En cours d'utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille et la seringue après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/231/001 1 flacon de 10 ml
EU/1/02/231/002 5 flacons de 10 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Mixtard 30 40

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE (FLACON)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Mixtard 30 40 UI/ml
Suspension injectable
insuline humaine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP/

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (FLACON)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mixtard 30 100 UI/ml
Suspension injectable
insuline humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 flacon contient 10 ml, équivalent à 1 000 UI. 1 ml de suspension contient 100 UI d'insuline humaine (30 % d'insuline soluble et 70 % d'insuline isophane) (équivalent à 3,5 mg),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique pour ajustement du pH, sulfate de protamine et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

1 flacon de 10 ml
5 flacons de 10 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension conformément aux instructions
N'utiliser le liquide remis en suspension que s'il est uniformément blanc et opaque

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP/
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à utiliser dans les 6 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler
En cours d'utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille et la seringue après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/231/003 1 flacon de 10 ml
EU/1/02/231/004 5 flacons de 10 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Mixtard 30 100

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE (FLACON)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Mixtard 30 100 UI/ml
Suspension injectable
insuline humaine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP/

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

10 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE APPLIQUÉE SUR L'EMBALLAGE MULTIPLE (FLACON – avec blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mixtard 30 40 UI/ml
Suspension injectable
insuline humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 flacon contient 10 ml, équivalent à 400 UI. 1 ml de suspension contient 40 UI d'insuline humaine (30 % d'insuline soluble et 70 % d'insuline isophane) (équivalent à 1,4 mg),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique pour ajustement du pH, sulfate de protamine et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

Emballage multiple : 5 boîtes de 1 flacon de 10 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension conformément aux instructions
N'utiliser le liquide remis en suspension que s'il est uniformément blanc et opaque

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP/
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à utiliser dans les 6 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler
En cours d'utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille et la seringue après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/231/036 5 boîtes de 1 flacon de 10 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Mixtard 30 40

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (FLACON – sans blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mixtard 30 40 UI/ml
Suspension injectable
insuline humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 flacon contient 10 ml, équivalent à 400 UI. 1 ml de suspension contient 40 UI d'insuline humaine (30 % d'insuline soluble et 70 % d'insuline isophane) (équivalent à 1,4 mg),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique pour ajustement du pH, sulfate de protamine et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

1 flacon de 10 ml. Les composants d'un emballage multiple ne peuvent être vendus individuellement

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension conformément aux instructions
N'utiliser le liquide remis en suspension que s'il est uniformément blanc et opaque

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP/
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à utiliser dans les 6 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler
En cours d'utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille et la seringue après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/231/036 5 boîtes de 1 flacon de 10 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Mixtard 30 40

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

ÉTIQUETTE APPLIQUÉE SUR L'EMBALLAGE MULTIPLE (FLACON – avec blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mixtard 30 100 UI/ml
Suspension injectable
insuline humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 flacon contient 10 ml, équivalent à 1 000 UI. 1 ml de suspension contient 100 UI d'insuline humaine (30 % d'insuline soluble et 70 % d'insuline isophane) (équivalent à 3,5 mg)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique pour ajustement du pH, sulfate de protamine et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

Emballage multiple : 5 boîtes de 1 flacon de 10 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension conformément aux instructions
N'utiliser le liquide remis en suspension que s'il est uniformément blanc et opaque

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP/
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à utiliser dans les 6 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler
En cours d'utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille et la seringue après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/231/037 5 boîtes de 1 flacon de 10 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Mixtard 30 100

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

CARTON DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (FLACON – sans blue box)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mixtard 30 100 UI/ml
Suspension injectable
insuline humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 flacon contient 10 ml, équivalent à 1 000 UI. 1 ml de suspension contient 100 UI d'insuline humaine (30 % d'insuline soluble et 70 % d'insuline isophane) (équivalent à 3,5 mg)

3. LISTE DES EXCIPIENTS

chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique pour ajustement du pH, sulfate de protamine et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

1 flacon de 10 ml. Les composants d'un emballage multiple ne peuvent être vendus individuellement

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension conformément aux instructions
N'utiliser le liquide remis en suspension que s'il est uniformément blanc et opaque

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP/
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à utiliser dans les 6 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler
En cours d'utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 25°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille et la seringue après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/231/037 5 boîtes de 1 flacon de 10 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Mixtard 30 100

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (CARTOUCHE. Penfill)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mixtard 30 Penfill 100 UI/ml
Suspension injectable en cartouche
insuline humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 cartouche contient 3 ml, équivalent à 300 UI. 1 ml de suspension contient 100 UI d'insuline humaine (30 % d'insuline soluble et 70 % d'insuline isophane) (équivalent à 3,5 mg),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique pour ajustement du pH, sulfate de protamine et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

1 cartouche de 3 ml
5 cartouches de 3 ml
10 cartouches de 3 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension conformément aux instructions
N'utiliser le liquide remis en suspension que s'il est uniformément blanc et opaque
Réservé à l'utilisation par un seul patient

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP/
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à utiliser dans les 6 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler
En cours d'utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler
Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/231/011 1 cartouche de 3 ml
EU/1/02/231/012 5 cartouches de 3 ml
EU/1/02/231/013 10 cartouches de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Mixtard 30 Penfill

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE (CARTOUCHE. Penfill)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Mixtard 30 Penfill 100 UI/ml
Suspension injectable
insuline humaine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP/

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (STYLO PRÉREMPLI. InnoLet)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mixtard 30 InnoLet 100 UI/ml
Suspension injectable en stylo prérempli
insuline humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 stylo prérempli contient 3 ml, équivalent à 300 UI. 1 ml de suspension contient 100 UI d'insuline humaine (30 % d'insuline soluble et 70 % d'insuline isophane) (équivalent à 3,5 mg),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique pour ajustement du pH, sulfate de protamine et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

1 stylo prérempli de 3 ml
5 stylos préremplis de 3 ml
10 stylos préremplis de 3 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation
Les aiguilles ne sont pas incluses

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension conformément aux instructions
N'utiliser le liquide remis en suspension que s'il est uniformément blanc et opaque
Réservé à l'utilisation par un seul patient
Conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP/
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à utiliser dans les 6 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler
En cours d'utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler
Conserver le capuchon sur le stylo à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/231/030 1 stylo de 3 ml
EU/1/02/231/031 5 stylos de 3 ml
EU/1/02/231/032 10 stylos de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Mixtard 30 InnoLet

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU STYLO (STYLO PRÉREMPLI. InnoLet)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Mixtard 30 InnoLet 100 UI/ml
Suspension injectable
insuline humaine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP/

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (STYLO PRÉREMPLI. FlexPen)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mixtard 30 FlexPen 100 UI/ml
Suspension injectable en stylo prérempli
insuline humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 stylo prérempli contient 3 ml, équivalent à 300 UI. 1 ml de suspension contient 100 UI d'insuline humaine (30 % d'insuline soluble et 70 % d'insuline isophane) (équivalent à 3,5 mg),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique pour ajustement du pH, sulfate de protamine et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

1 stylo prérempli de 3 ml
5 stylos préremplis de 3 ml
10 stylos préremplis de 3 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation
Les aiguilles ne sont pas incluses

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension conformément aux instructions
N'utiliser le liquide remis en suspension que s'il est uniformément blanc et opaque
Réservé à l'utilisation par un seul patient
Conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP/
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à utiliser dans les 6 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler
En cours d'utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler
Conserver le capuchon sur le stylo à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/231/033 1 stylo de 3 ml
EU/1/02/231/034 5 stylos de 3 ml
EU/1/02/231/035 10 stylos de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Mixtard 30 FlexPen

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU STYLO (STYLO PRÉREMPLI. FlexPen)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Mixtard 30 FlexPen 100 UI/ml
Suspension injectable
insuline humaine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP/

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR (CARTOUCHE. Penfill)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Mixtard 50 Penfill 100 UI/ml
Suspension injectable en cartouche
insuline humaine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

1 cartouche contient 3 ml, équivalent à 300 UI. 1 ml de suspension contient 100 UI d'insuline humaine (50 % d'insuline soluble et 50 % d'insuline isophane) (équivalent à 3,5 mg),

3. LISTE DES EXCIPIENTS

chlorure de zinc, glycérol, métacrésol, phénol, phosphate disodique dihydraté, hydroxyde de sodium/acide chlorhydrique pour ajustement du pH, sulfate de protamine et eau pour préparations injectables

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

1 cartouche de 3 ml
5 cartouches de 3 ml
10 cartouches de 3 ml

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie sous-cutanée
Lire la notice avant utilisation

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension conformément aux instructions
N'utiliser le liquide remis en suspension que s'il est uniformément blanc et opaque
Réservé à l'utilisation par un seul patient

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP/
En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : à utiliser dans les 6 semaines

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler
En cours d'utilisation : à conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler
Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille après chaque injection

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/02/231/017 1 cartouche de 3 ml
EU/1/02/231/018 5 cartouches de 3 ml
EU/1/02/231/019 10 cartouches de 3 ml

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Mixtard 50 Penfill

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES
ÉTIQUETTE (CARTOUCHE. Penfill)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Mixtard 50 Penfill 100 UI/ml
Suspension injectable
insuline humaine
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP/

4. NUMÉRO DU LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

Mixtard 30 40 UI/ml (unités internationales/ml), suspension injectable en flacon
insuline humaine

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

1. Qu'est-ce que Mixtard et dans quel cas est-il utilisé ?

Mixtard est une insuline humaine d'action rapide et d'action prolongée.

Mixtard est utilisé pour diminuer le taux élevé de sucre dans le sang chez les patients ayant un diabète. Le diabète est une maladie au cours de laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler votre taux de sucre dans le sang. Le traitement avec Mixtard aide à prévenir les complications de votre diabète.

Mixtard commence à faire baisser votre taux de sucre dans le sang 30 minutes environ après l'injection et l'effet dure environ 24 heures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Mixtard ?

N'utilisez jamais Mixtard

- ► Si vous êtes allergique à l'insuline humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- ► Si vous suspectez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) imminente, voir Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.
- ► Dans les pompes à perfusion d'insuline.
- ► Si la capsule de protection est détachée ou manquante. Chaque flacon possède une capsule de protection inviolable en plastique. Si elle n'est pas en parfait état quand vous achetez le flacon, ramenez le flacon à votre pharmacien.
- ► S'il n'a pas été conservé correctement ou s'il a été congelé, voir rubrique 5.
- ► Si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément blanche et opaque.

Si vous êtes concerné par une de ces situations, n'utilisez pas Mixtard. Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Avant d'utiliser Mixtard

- ► Contrôlez l'étiquette pour vous assurer que vous disposez du bon type d'insuline.
- ► Retirez la capsule de protection.
- ► Utilisez toujours une nouvelle aiguille lors de chaque injection pour prévenir le risque de contamination.
- ► Les aiguilles et les seringues ne doivent pas être partagées.

Avertissements et précautions

Certaines conditions physiques et activités peuvent modifier votre besoin en insuline. Consultez votre médecin :
- ► Si vous avez des problèmes de reins, de foie, de glandes surrénales, d'hypophyse ou de thyroïde.
- ► Si vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ou si vous voulez modifier votre régime alimentaire habituel, car ceci peut modifier votre taux de sucre dans le sang.
- ► Si vous êtes malade, continuez à prendre votre insuline et consultez votre médecin.
- ► Si vous partez en voyage à l'étranger, les décalages horaires entre pays peuvent modifier vos besoins en insuline et les horaires de vos injections.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir des modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaississement, un amaincissement ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs, un amincissement ou un épaississement (voir rubrique 3). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une de ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et Mixtard

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.
Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang et peuvent entraîner un changement de votre dose d'insuline. Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

<u>Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez</u> :
- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression)
- Bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle)
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire diminuer la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (tels que la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections).

<u>Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez</u> :
- Contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- Thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou une rétention excessive de liquide)
- Glucocorticoïdes (tels que la « cortisone » utilisée pour traiter l'inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïdienne)
- Sympathomimétiques (tels que l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol ou la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance du squelette et la croissance somatique et agissant sur les processus métaboliques du corps)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation).

L'octréotide et le lanréotide (utilisés pour le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui survient généralement chez les adultes d'âge moyen, dû à une sécrétion excessive d'hormone de croissance par la glande hypophysaire) peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Les bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle) peuvent atténuer ou supprimer entièrement les premiers symptômes annonciateurs qui vous aident à reconnaître un faible taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone (comprimés utilisés dans le traitement du diabète de type 2)
Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, présentant des maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin dès que possible si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si vous avez pris un des médicaments mentionnés ci-dessus, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Mixtard avec de l'alcool

► Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer car votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Un contrôle attentif est recommandé.

Grossesse et allaitement

► Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Mixtard peut être utilisé pendant la grossesse. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Un contrôle attentif de votre diabète, en particulier la prévention des hypoglycémies, est important pour la santé de votre bébé.
► L'administration de Mixtard pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.

Demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

► Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule ou manœuvrer des machines :
• Si vous avez souvent des hypoglycémies.
• Si vous avez des difficultés à reconnaître une hypoglycémie.

Si votre taux de sucre dans le sang est bas ou élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées, et donc diminuer vos capacités à conduire des véhicules ou manœuvrer des machines. Rappelez-vous que vous pouvez mettre votre vie ou celle des autres en danger.

Mixtard contient du sodium

Mixtard contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; Mixtard est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Mixtard ?

Dose et quand prendre votre insuline

Veillez à toujours utiliser votre insuline et à ajuster votre dose en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Prenez un repas ou un en-cas contenant des glucides dans les 30 minutes qui suivent l'injection pour éviter un faible taux de sucre dans le sang.

Ne changez pas votre insuline sauf si votre médecin vous le demande. Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il pourra être nécessaire qu'il ajuste votre dose.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Mixtard peut être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Utilisation chez des groupes de patients particuliers

Si vous avez une fonction rénale ou hépatique diminuée, ou si vous avez plus de 65 ans, vous devez contrôler votre taux de sucre dans le sang plus régulièrement et discuter des changements de votre dose d'insuline avec votre médecin.

Comment et où injecter

Mixtard est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). Vous ne devez jamais vous injecter l'insuline directement dans une veine (voie intraveineuse) ou dans un muscle (voie intramusculaire).
Lors de chaque injection, changez de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez. Ceci permettra de réduire le risque de développer des épaississements ou des amincissements de la peau, voir rubrique 4. Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont : le ventre (abdomen), la fesse, le dessus de la cuisse ou le haut du bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez dans le ventre (abdomen). Vous devez toujours contrôler régulièrement votre taux de sucre dans le sang.

Comment utiliser Mixtard

Les flacons de Mixtard doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate.

1. Faites rouler le flacon entre vos mains jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et opaque. La remise en suspension est plus facile si l'insuline a atteint la température ambiante.
2. Aspirez dans la seringue une quantité d'air identique à la dose d'insuline que vous allez injecter. Injectez l'air dans le flacon.
3. Retournez le flacon et la seringue puis aspirez la dose correcte d'insuline dans la seringue. Retirez l'aiguille du flacon. Puis chassez l'air de la seringue et assurez-vous que la dose est correcte.

Comment injecter Mixtard

- ► Injectez l'insuline sous votre peau. Utilisez la méthode d'injection conseillée par votre médecin ou votre infirmier/ère.
- ► Gardez l'aiguille sous votre peau pendant au moins 6 secondes pour être sûr que vous avez injecté toute la dose d'insuline.
- ► Jetez l'aiguille et la seringue après chaque injection.

Si vous avez pris plus d'insuline que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie). Voir Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.

Si vous oubliez de prendre votre insuline

Si vous oubliez de prendre votre insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé (hyperglycémie). Voir Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous arrêtez de prendre votre insuline

N'arrêtez pas de prendre votre insuline sans en parler à votre médecin, il vous dira ce qu'il y a besoin de faire. Cela pourrait entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie sévère) et une acidocétose. Voir Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Résumé des effets indésirables graves et très fréquents

Un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) est un effet indésirable très fréquent. Il peut survenir chez plus de 1 personne sur 10.

Un faible taux de sucre dans le sang peut survenir si vous :
- Injectez trop d'insuline.
- Mangez trop peu ou sautez un repas.
- Faites plus d'efforts physiques que d'habitude.
- Buvez de l'alcool, voir Mixtard avec de l'alcool à la rubrique 2.

Les signes d'un faible taux de sucre dans le sang sont les suivants : sueurs froides, pâleur et froideur de la peau, maux de tête, rythme cardiaque rapide, nausées, sensation de faim excessive, troubles visuels passagers, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblement, anxiété, confusion, difficultés de concentration.

Un faible taux de sucre dans le sang sévère peut entraîner une perte de connaissance. S'il n'est pas traité, le faible taux de sucre dans le sang sévère et prolongé peut causer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort. Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne ayant appris à le faire vous administre du glucagon. Si on vous injecte du glucagon, vous devrez absorber du glucose ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne répondez pas au traitement par glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas :
- ► Si vous sentez un faible taux de sucre dans le sang arriver, avalez des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruits). Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre, si nécessaire.
- ► Lorsque les signes d'un faible taux de sucre dans le sang ont disparu ou lorsque votre taux de sucre dans le sang s'est stabilisé, continuez votre traitement par l'insuline comme d'habitude.
- ► Si vous vous évanouissez à la suite d'un faible taux de sucre dans le sang, si vous avez eu besoin d'une injection de glucagon ou si vous avez souvent des faibles taux de sucre dans le sang, consultez votre médecin. Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

Dites aux personnes de votre entourage concernées que vous êtes diabétique et quelles en sont les conséquences, comme le risque d'évanouissement (perte de connaissance) dû à un faible taux de sucre dans le sang. Dites aux personnes de votre entourage concernées que si vous vous évanouissez, elles doivent vous allonger sur le côté et appeler immédiatement un médecin. Elles ne doivent rien vous donner à manger ni à boire. Cela pourrait vous étouffer.

Une réaction allergique grave à Mixtard ou à l'un de ses composants (appelée réaction allergique systémique) est un effet indésirable très rare mais qui peut potentiellement menacer la vie. Cela peut survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Consultez immédiatement un médecin :
- Si les signes d'allergie s'étendent à d'autres parties de votre corps.
- Si vous ne vous sentez soudainement pas bien et si vous commencez à transpirer, à être malade (vomissements), si vous avez des difficultés à respirer, un rythme cardiaque rapide, si vous avez des vertiges.

► Si vous remarquez un de ces effets, demandez immédiatement un avis médical.

Modifications cutanées au site d'injection : Si vous injectez votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie) (pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée ; la fréquence à laquelle cela se produit est indéterminée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs, un amincissement ou un épaississement. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

Liste des autres effets indésirables

Effets indésirables peu fréquents
Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100.

Signes d'allergie : Des réactions allergiques locales (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, gonflement et démangeaisons) au site d'injection peuvent survenir. Généralement, ces réactions disparaissent après quelques semaines de traitement insulinique. Si elles ne disparaissent pas ou si elles s'étendent sur votre corps, parlez-en immédiatement à votre médecin. Voir aussi Une réaction allergique grave ci-dessus.
Rétinopathie diabétique (une maladie des yeux liée au diabète pouvant conduire à une perte de la vue) : Si vous avez une rétinopathie diabétique, une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut aggraver la rétinopathie. Demandez plus d'informations à votre médecin.

Gonflement des articulations : Lorsque vous commencez votre traitement à l'insuline, la rétention d'eau peut provoquer un gonflement de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement. Si ce n'est pas le cas, parlez-en à votre médecin.

Neuropathie douloureuse (douleur liée à une lésion au niveau des nerfs) : Une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut entraîner une douleur liée aux nerfs. Il s'agit d'une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement transitoire.

Effets indésirables très rares
Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Troubles de la vision : Lorsque vous débutez votre traitement à l'insuline, votre vision peut être perturbée, mais ce phénomène est habituellement transitoire.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Effets du diabète

Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)

Un taux élevé de sucre dans le sang peut survenir si vous :
- N'avez pas injecté suffisamment d'insuline.
- Avez oublié de prendre votre insuline ou si vous avez arrêté de prendre de l'insuline.
- Prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins.
- Avez une infection et/ou de la fièvre.
- Mangez plus que d'habitude.
- Faites moins d'efforts physiques que d'habitude.

Signes annonciateurs d'un taux élevé de sucre dans le sang :
Les signes annonciateurs apparaissent progressivement. Ces symptômes sont les suivants : envie fréquente d'uriner, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, rougeur et sécheresse de la peau, sécheresse de la bouche et odeur fruitée (acétonique) de l'haleine.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé :
- ► Si vous ressentez l'un de ces signes : contrôlez votre taux de sucre dans le sang, recherchez si possible la présence de corps cétoniques dans vos urines, puis contactez immédiatement un médecin.
- ► Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose diabétique (accumulation d'acide dans le sang car l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). Si vous ne le soignez pas, il peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

5. Comment conserver Mixtard ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler. Vous pouvez le garder sur vous et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pour une durée maximale de 6 semaines.

Conservez toujours le flacon dans l'emballage extérieur quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

Jetez l'aiguille et la seringue après chaque injection.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Mixtard 30

– La substance active est l'insuline humaine. Mixtard est un mélange contenant 30 % d'insuline humaine soluble et 70 % d'insuline humaine isophane. Chaque ml contient 40 UI d'insuline

humaine. Chaque flacon contient 400 UI d'insuline humaine dans 10 ml de suspension injectable.
– Les autres composants sont le chlorure de zinc, le glycérol, le métacrésol, le phénol, le phosphate disodique dihydraté, l'hydroxyde de sodium, l'acide chlorhydrique, le sulfate de protamine et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Mixtard et contenu de l'emballage extérieur

Mixtard se présente comme une suspension injectable. Après la remise en suspension, le liquide doit être uniformément blanc et opaque.
Boîtes de 1 ou 5 flacons de 10 ml ou emballage multiple de 5 boîtes de 1 flacon de 10 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La suspension est opaque, blanche et aqueuse.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

Fabricant
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd,
Danemark

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Notice : Information de l'utilisateur

Mixtard 30 100 UI/ml (unités internationales/ml), suspension injectable en flacon
insuline humaine

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

1. Qu'est-ce que Mixtard et dans quel cas est-il utilisé ?

Mixtard est une insuline humaine d'action rapide et d'action prolongée.

Mixtard est utilisé pour diminuer le taux élevé de sucre dans le sang chez les patients ayant un diabète. Le diabète est une maladie au cours de laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler votre taux de sucre dans le sang. Le traitement avec Mixtard aide à prévenir les complications de votre diabète.

Mixtard commence à faire baisser votre taux de sucre dans le sang 30 minutes environ après l'injection et l'effet dure environ 24 heures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Mixtard ?

N'utilisez jamais Mixtard

- ► Si vous êtes allergique à l'insuline humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- ► Si vous suspectez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) imminente, voir Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.
- ► Dans les pompes à perfusion d'insuline.
- ► Si la capsule de protection est détachée ou manquante. Chaque flacon possède une capsule de protection inviolable en plastique. Si elle n'est pas en parfait état quand vous achetez le flacon, ramenez le flacon à votre pharmacien.
- ► S'il n'a pas été conservé correctement ou s'il a été congelé, voir rubrique 5.
- ► Si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément blanche et opaque.

Si vous êtes concerné par une de ces situations, n'utilisez pas Mixtard. Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Avant d'utiliser Mixtard

- ► Contrôlez l'étiquette pour vous assurer que vous disposez du bon type d'insuline.
- ► Retirez la capsule de protection.
- ► Utilisez toujours une nouvelle aiguille lors de chaque injection pour prévenir le risque de contamination.
- ► Les aiguilles et les seringues ne doivent pas être partagées.

Avertissements et précautions

Certaines conditions physiques et activités peuvent modifier votre besoin en insuline. Consultez votre médecin :
- ► Si vous avez des problèmes de reins, de foie, de glandes surrénales, d'hypophyse ou de thyroïde.
- ► Si vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ou si vous voulez modifier votre régime alimentaire habituel, car ceci peut modifier votre taux de sucre dans le sang.
- ► Si vous êtes malade, continuez à prendre votre insuline et consultez votre médecin.
- ► Si vous partez en voyage à l'étranger, les décalages horaires entre pays peuvent modifier vos besoins en insuline et les horaires de vos injections.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir des modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaississement, un amaincissement ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs, un amincissement ou un épaississement (voir rubrique 3). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une de ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et Mixtard

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.
Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang et peuvent entraîner un changement de votre dose d'insuline. Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

<u>Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez</u> :
- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression)
- Bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle)
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire diminuer la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (tels que la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections).

<u>Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez</u> :
- Contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- Thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou une rétention excessive de liquide)
- Glucocorticoïdes (tels que la « cortisone » utilisée pour traiter l'inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïdienne)
- Sympathomimétiques (tels que l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol ou la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance du squelette et la croissance somatique et agissant sur les processus métaboliques du corps)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation).

L'octréotide et le lanréotide (utilisés pour le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui survient généralement chez les adultes d'âge moyen, dû à une sécrétion excessive d'hormone de croissance par la glande hypophysaire) peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Les bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle) peuvent atténuer ou supprimer entièrement les premiers symptômes annonciateurs qui vous aident à reconnaître un faible taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone (comprimés utilisés dans le traitement du diabète de type 2)
Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, présentant des maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin dès que possible si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si vous avez pris un des médicaments mentionnés ci-dessus, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Mixtard avec de l'alcool

► Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer car votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Un contrôle attentif est recommandé.

Grossesse et allaitement

► Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Mixtard peut être utilisé pendant la grossesse. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Un contrôle attentif de votre diabète, en particulier la prévention des hypoglycémies, est important pour la santé de votre bébé.
► L'administration de Mixtard pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.

Demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

► Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule ou manœuvrer des machines :
• Si vous avez souvent des hypoglycémies.
• Si vous avez des difficultés à reconnaître une hypoglycémie.

Si votre taux de sucre dans le sang est bas ou élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées, et donc diminuer vos capacités à conduire des véhicules ou manœuvrer des machines. Rappelez-vous que vous pouvez mettre votre vie ou celle des autres en danger.

Mixtard contient du sodium

Mixtard contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; Mixtard est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Mixtard ?

Dose et quand prendre votre insuline

Veillez à toujours utiliser votre insuline et à ajuster votre dose en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Prenez un repas ou un en-cas contenant des glucides dans les 30 minutes qui suivent l'injection pour éviter un faible taux de sucre dans le sang.

Ne changez pas votre insuline sauf si votre médecin vous le demande. Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il pourra être nécessaire qu'il ajuste votre dose.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Mixtard peut être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Utilisation chez des groupes de patients particuliers

Si vous avez une fonction rénale ou hépatique diminuée, ou si vous avez plus de 65 ans, vous devez contrôler votre taux de sucre dans le sang plus régulièrement et discuter des changements de votre dose d'insuline avec votre médecin.

Comment et où injecter

Mixtard est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). Vous ne devez jamais vous injecter l'insuline directement dans une veine (voie intraveineuse) ou dans un muscle (voie intramusculaire).

Lors de chaque injection, changez de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez. Ceci permettra de réduire le risque de développer des épaississements ou des amincissements de la peau, voir rubrique 4. Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont : le ventre (abdomen), la fesse, le dessus de la cuisse ou le haut du bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez dans le ventre (abdomen). Vous devez toujours contrôler régulièrement votre taux de sucre dans le sang.

Comment utiliser Mixtard

Les flacons de Mixtard doivent être utilisés avec des seringues à insuline portant une graduation adéquate.

1. Faites rouler le flacon entre vos mains jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et opaque. La remise en suspension est plus facile si l'insuline a atteint la température ambiante.
2. Aspirez dans la seringue une quantité d'air identique à la dose d'insuline que vous allez injecter. Injectez l'air dans le flacon.
3. Retournez le flacon et la seringue puis aspirez la dose correcte d'insuline dans la seringue. Retirez l'aiguille du flacon. Puis chassez l'air de la seringue et assurez-vous que la dose est correcte.

Comment injecter Mixtard

- ► Injectez l'insuline sous votre peau. Utilisez la méthode d'injection conseillée par votre médecin ou votre infirmier/ère.
- ► Gardez l'aiguille sous votre peau pendant au moins 6 secondes pour être sûr que vous avez injecté toute la dose d'insuline.
- ► Jetez l'aiguille et la seringue après chaque injection.

Si vous avez pris plus d'insuline que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie). Voir Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.

Si vous oubliez de prendre votre insuline

Si vous oubliez de prendre votre insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé (hyperglycémie). Voir Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous arrêtez de prendre votre insuline

N'arrêtez pas de prendre votre insuline sans en parler à votre médecin, il vous dira ce qu'il y a besoin de faire. Cela pourrait entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie sévère) et une acidocétose. Voir Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Résumé des effets indésirables graves et très fréquents

Un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) est un effet indésirable très fréquent. Il peut survenir chez plus de 1 personne sur 10.

Un faible taux de sucre dans le sang peut survenir si vous :
- Injectez trop d'insuline.
- Mangez trop peu ou sautez un repas.
- Faites plus d'efforts physiques que d'habitude.
- Buvez de l'alcool, voir Mixtard avec de l'alcool à la rubrique 2.

Les signes d'un faible taux de sucre dans le sang sont les suivants : sueurs froides, pâleur et froideur de la peau, maux de tête, rythme cardiaque rapide, nausées, sensation de faim excessive, troubles visuels passagers, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblement, anxiété, confusion, difficultés de concentration.

Un faible taux de sucre dans le sang sévère peut entraîner une perte de connaissance. S'il n'est pas traité, le faible taux de sucre dans le sang sévère et prolongé peut causer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort. Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne ayant appris à le faire vous administre du glucagon. Si on vous injecte du glucagon, vous devrez absorber du glucose ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne répondez pas au traitement par glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas :
- ► Si vous sentez un faible taux de sucre dans le sang arriver, avalez des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruits). Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre, si nécessaire.
- ► Lorsque les signes d'un faible taux de sucre dans le sang ont disparu ou lorsque votre taux de sucre dans le sang s'est stabilisé, continuez votre traitement par l'insuline comme d'habitude.
- ► Si vous vous évanouissez à la suite d'un faible taux de sucre dans le sang, si vous avez eu besoin d'une injection de glucagon ou si vous avez souvent des faibles taux de sucre dans le sang, consultez votre médecin. Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

Dites aux personnes de votre entourage concernées que vous êtes diabétique et quelles en sont les conséquences, comme le risque d'évanouissement (perte de connaissance) dû à un faible taux de sucre dans le sang. Dites aux personnes de votre entourage concernées que si vous vous évanouissez, elles doivent vous allonger sur le côté et appeler immédiatement un médecin. Elles ne doivent rien vous donner à manger ni à boire. Cela pourrait vous étouffer.

Une réaction allergique grave à Mixtard ou à l'un de ses composants (appelée réaction allergique systémique) est un effet indésirable très rare mais qui peut potentiellement menacer la vie. Cela peut survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Consultez immédiatement un médecin :
- Si les signes d'allergie s'étendent à d'autres parties de votre corps.
- Si vous ne vous sentez soudainement pas bien et si vous commencez à transpirer, à être malade (vomissements), si vous avez des difficultés à respirer, un rythme cardiaque rapide, si vous avez des vertiges.

► Si vous remarquez un de ces effets, demandez immédiatement un avis médical.

Modifications cutanées au site d'injection : Si vous injectez votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie) (pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée ; la fréquence à laquelle cela se produit est indéterminée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs, un amincissement ou un épaississement. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.
Liste des autres effets indésirables

Effets indésirables peu fréquents
Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100.

Signes d'allergie : Des réactions allergiques locales (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, gonflement et démangeaisons) au site d'injection peuvent survenir. Généralement, ces réactions disparaissent après quelques semaines de traitement insulinique. Si elles ne disparaissent pas ou si elles s'étendent sur votre corps, parlez-en immédiatement à votre médecin. Voir aussi Une réaction allergique grave ci-dessus.

Rétinopathie diabétique (une maladie des yeux liée au diabète pouvant conduire à une perte de la vue) : Si vous avez une rétinopathie diabétique, une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut aggraver la rétinopathie. Demandez plus d'informations à votre médecin.

Gonflement des articulations : Lorsque vous commencez votre traitement à l'insuline, la rétention d'eau peut provoquer un gonflement de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement. Si ce n'est pas le cas, parlez-en à votre médecin.

Neuropathie douloureuse (douleur liée à une lésion au niveau des nerfs) : Une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut entraîner une douleur liée aux nerfs. Il s'agit d'une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement transitoire.

Effets indésirables très rares
Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Troubles de la vision : Lorsque vous débutez votre traitement à l'insuline, votre vision peut être perturbée, mais ce phénomène est habituellement transitoire.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Effets du diabète

Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)

Un taux élevé de sucre dans le sang peut survenir si vous :
- N'avez pas injecté suffisamment d'insuline.
- Avez oublié de prendre votre insuline ou si vous avez arrêté de prendre de l'insuline.
- Prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins.
- Avez une infection et/ou de la fièvre.
- Mangez plus que d'habitude.
- Faites moins d'efforts physiques que d'habitude.

Signes annonciateurs d'un taux élevé de sucre dans le sang :
Les signes annonciateurs apparaissent progressivement. Ces symptômes sont les suivants : envie fréquente d'uriner, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, rougeur et sécheresse de la peau, sécheresse de la bouche et odeur fruitée (acétonique) de l'haleine.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé :
- ► Si vous ressentez l'un de ces signes : contrôlez votre taux de sucre dans le sang, recherchez si possible la présence de corps cétoniques dans vos urines, puis contactez immédiatement un médecin.
- ► Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose diabétique (accumulation d'acide dans le sang car l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). Si vous ne le soignez pas, il peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

5. Comment conserver Mixtard ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage du flacon après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler. Vous pouvez le garder sur vous et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 25°C) pour une durée maximale de 6 semaines.

Conservez toujours le flacon dans l'emballage extérieur quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

Jetez l'aiguille et la seringue après chaque injection.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Mixtard 30

– La substance active est l'insuline humaine. Mixtard est un mélange contenant 30 % d'insuline humaine soluble et 70 % d'insuline humaine isophane. Chaque ml contient 100 UI d'insuline

humaine. Chaque flacon contient 1 000 UI d'insuline humaine dans 10 ml de suspension injectable.
– Les autres composants sont le chlorure de zinc, le glycérol, le métacrésol, le phénol, le phosphate disodique dihydraté, l'hydroxyde de sodium, l'acide chlorhydrique, le sulfate de protamine et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Mixtard et contenu de l'emballage extérieur

Mixtard se présente comme une suspension injectable. Après la remise en suspension, le liquide doit être uniformément blanc et opaque.
Boîtes de 1 ou 5 flacons de 10 ml ou emballage multiple de 5 boîtes de 1 flacon de 10 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La suspension est opaque, blanche et aqueuse.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

Fabricant
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd,
Danemark

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Notice : Information de l'utilisateur

Mixtard 30 Penfill 100 UI/ml (unités internationales/ml), suspension injectable en cartouche
insuline humaine

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Mixtard et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Mixtard ?
3. Comment utiliser Mixtard ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Mixtard ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Mixtard et dans quel cas est-il utilisé ?

Mixtard est une insuline humaine d'action rapide et d'action prolongée.

Mixtard est utilisé pour diminuer le taux élevé de sucre dans le sang chez les patients ayant un diabète. Le diabète est une maladie au cours de laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler votre taux de sucre dans le sang. Le traitement avec Mixtard aide à prévenir les complications de votre diabète.

Mixtard commence à faire baisser votre taux de sucre dans le sang 30 minutes environ après l'injection et l'effet dure environ 24 heures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Mixtard ?

N'utilisez jamais Mixtard

- ► Si vous êtes allergique à l'insuline humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- ► Si vous suspectez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) imminente, voir Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.
- ► Dans les pompes à perfusion d'insuline.
- ► Si la cartouche ou le dispositif contenant la cartouche est tombé, a été endommagé ou a été écrasé.
- ► S'il n'a pas été conservé correctement ou s'il a été congelé, voir rubrique 5.
- ► Si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément blanche et opaque.

Si vous êtes concerné par une de ces situations, n'utilisez pas Mixtard. Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Avant d'utiliser Mixtard

- ► Contrôlez l'étiquette pour vous assurer que vous disposez du bon type d'insuline.
- ► Vérifiez toujours la cartouche, y compris le piston en caoutchouc à l'extrémité de la cartouche. Ne l'utilisez pas si elle est endommagée ou si le piston en caoutchouc a été tiré au-dessus de la bande blanche, à l'extrémité de la cartouche. Ceci peut être le résultat d'une fuite d'insuline. Si vous pensez que la cartouche est endommagée, ramenez-la à votre pharmacien. Pour plus d'informations, consultez le mode d'emploi de votre stylo.
- ► Utilisez toujours une nouvelle aiguille lors de chaque injection pour prévenir le risque de contamination.
- ► Les aiguilles et Mixtard Penfill ne doivent pas être partagés.
- ► Mixtard Penfill ne convient que pour les injections sous-cutanées administrées au moyen d'un stylo réutilisable. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

Avertissements et précautions

Certaines conditions physiques et activités peuvent modifier votre besoin en insuline. Consultez votre médecin :

- ► Si vous avez des problèmes de reins, de foie, de glandes surrénales, d'hypophyse ou de thyroïde.
- ► Si vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ou si vous voulez modifier votre régime alimentaire habituel, car ceci peut modifier votre taux de sucre dans le sang.
- ► Si vous êtes malade, continuez à prendre votre insuline et consultez votre médecin.
- ► Si vous partez en voyage à l'étranger, les décalages horaires entre pays peuvent modifier vos besoins en insuline et les horaires de vos injections.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir des modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaississement, un amaincissement ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs, un amincissement ou un épaississement (voir rubrique 3). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une de ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et Mixtard

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.
Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang et peuvent entraîner un changement de votre dose d'insuline. Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

<u>Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez</u> :

- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression)
- Bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle)
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire diminuer la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (tels que la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections).

Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez :
- Contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- Thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou une rétention excessive de liquide)
- Glucocorticoïdes (tels que la « cortisone » utilisée pour traiter l'inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïdienne)
- Sympathomimétiques (tels que l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol ou la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance du squelette et la croissance somatique et agissant sur les processus métaboliques du corps)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation).

L'octréotide et le lanréotide (utilisés pour le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui survient généralement chez les adultes d'âge moyen, dû à une sécrétion excessive d'hormone de croissance par la glande hypophysaire) peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Les bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle) peuvent atténuer ou supprimer entièrement les premiers symptômes annonciateurs qui vous aident à reconnaître un faible taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone (comprimés utilisés dans le traitement du diabète de type 2)
Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, présentant des maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin dès que possible si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si vous avez pris un des médicaments mentionnés ci-dessus, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Mixtard avec de l'alcool

► Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer car votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Un contrôle attentif est recommandé.

Grossesse et allaitement

► Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Mixtard peut être utilisé pendant la grossesse. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Un contrôle attentif de votre diabète, en particulier la prévention des hypoglycémies, est important pour la santé de votre bébé.
► L'administration de Mixtard pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.

Demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

► Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule ou manœuvrer des machines :
- Si vous avez souvent des hypoglycémies.
- Si vous avez des difficultés à reconnaître une hypoglycémie.

Si votre taux de sucre dans le sang est bas ou élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées, et donc diminuer vos capacités à conduire des véhicules ou manœuvrer des machines. Rappelez-vous que vous pouvez mettre votre vie ou celle des autres en danger.

Mixtard contient du sodium

Mixtard contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; Mixtard est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Mixtard ?

Dose et quand prendre votre insuline

Veillez à toujours utiliser votre insuline et à ajuster votre dose en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.
Prenez un repas ou un en-cas contenant des glucides dans les 30 minutes qui suivent l'injection pour éviter un faible taux de sucre dans le sang.

Ne changez pas votre insuline sauf si votre médecin vous le demande. Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il pourra être nécessaire qu'il ajuste votre dose.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Mixtard peut être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Utilisation chez des groupes de patients particuliers

Si vous avez une fonction rénale ou hépatique diminuée, ou si vous avez plus de 65 ans, vous devez contrôler votre taux de sucre dans le sang plus régulièrement et discuter des changements de votre dose d'insuline avec votre médecin.

Comment et où injecter

Mixtard est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). Vous ne devez jamais vous injecter l'insuline directement dans une veine (voie intraveineuse) ou dans un muscle (voie intramusculaire). Mixtard Penfill ne convient que pour les injections sous-cutanées administrées au moyen d'un stylo réutilisable. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

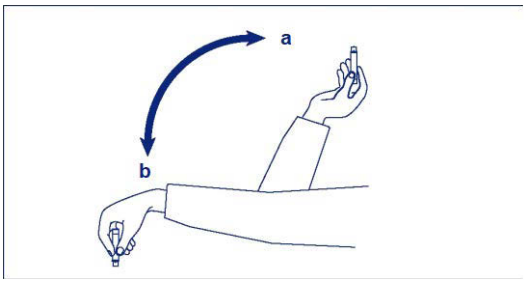
Lors de chaque injection, changez de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez. Ceci permettra de réduire le risque de développer des épaississements ou des amincissements de la peau, voir rubrique 4. Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont : le ventre (abdomen), la fesse, le dessus de la cuisse ou le haut du bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez dans le ventre (abdomen). Vous devez toujours contrôler régulièrement votre taux de sucre dans le sang.

- ► Ne rerremplissez pas la cartouche. Une fois vide, elle doit être jetée.
- ► Les cartouches Mixtard Penfill sont conçues pour être utilisées avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine ou NovoTwist.
- ► Si vous êtes traité avec Mixtard Penfill et une autre insuline en cartouche Penfill, vous devez utiliser deux systèmes d'administration d'insuline, un pour chaque type d'insuline.
- ► Vous devez toujours avoir une cartouche Penfill de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez celle en cours d'utilisation.

Remise en suspension de Mixtard

Vérifiez toujours qu'il reste suffisamment d'insuline (au moins 12 unités) dans la cartouche afin de garantir la remise en suspension. S'il ne reste pas suffisamment d'insuline, utilisez une nouvelle cartouche. Pour plus d'informations, consultez le mode d'emploi de votre stylo.

► **Chaque fois que vous utilisez un nouveau Mixtard Penfill** (avant de mettre la cartouche dans le système d'administration d'insuline).
- Laissez l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'utiliser. Ainsi, la remise en suspension se fera plus facilement.
- Retournez la cartouche au moins 20 fois entre la position **a** et la position **b** (voir schéma) afin que la bille de verre se déplace d'une extrémité à l'autre de la cartouche.
- Répétez ce geste au moins 10 fois avant chaque injection.
- Ce mouvement doit être toujours répété jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et opaque.
- Passez immédiatement aux étapes suivantes de l'injection.



Comment injecter Mixtard

► Injectez l'insuline sous votre peau**.** Utilisez la méthode d'injection conseillée par votre médecin ou votre infirmier/ère et décrite dans le mode d'emploi de votre stylo.
► Gardez l'aiguille sous votre peau pendant au moins 6 secondes. Gardez le bouton-poussoir totalement enfoncé jusqu'à ce que l'aiguille ait été retirée de la peau. Ceci permettra de garantir un dosage correct et de limiter une éventuelle remontée de sang dans l'aiguille ou dans le réservoir d'insuline.
► Après chaque injection, assurez-vous d'avoir retiré et jeté l'aiguille. Conservez Mixtard sans l'aiguille attachée, sinon le liquide risque de s'échapper, ce qui peut entraîner un dosage inexact.

Si vous avez pris plus d'insuline que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie). Voir Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.

Si vous oubliez de prendre votre insuline

Si vous oubliez de prendre votre insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé (hyperglycémie). Voir Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous arrêtez de prendre votre insuline

N'arrêtez pas de prendre votre insuline sans en parler à votre médecin, il vous dira ce qu'il y a besoin de faire. Cela pourrait entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie sévère) et une acidocétose. Voir Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Résumé des effets indésirables graves et très fréquents

Un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) est un effet indésirable très fréquent. Il peut survenir chez plus de 1 personne sur 10.

Un faible taux de sucre dans le sang peut survenir si vous :
- Injectez trop d'insuline.
- Mangez trop peu ou sautez un repas.
- Faites plus d'efforts physiques que d'habitude.
- Buvez de l'alcool, voir Mixtard avec de l'alcool à la rubrique 2.

Les signes d'un faible taux de sucre dans le sang sont les suivants : sueurs froides, pâleur et froideur de la peau, maux de tête, rythme cardiaque rapide, nausées, sensation de faim excessive, troubles visuels passagers, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblement, anxiété, confusion, difficultés de concentration.

Un faible taux de sucre dans le sang sévère peut entraîner une perte de connaissance. S'il n'est pas traité, le faible taux de sucre dans le sang sévère et prolongé peut causer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort. Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne ayant appris à le faire vous administre du glucagon. Si on vous injecte du glucagon, vous devrez absorber du glucose ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne répondez pas au traitement par glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas :
- ► Si vous sentez un faible taux de sucre dans le sang arriver, avalez des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruits). Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre, si nécessaire.
- ► Lorsque les signes d'un faible taux de sucre dans le sang ont disparu ou lorsque votre taux de sucre dans le sang s'est stabilisé, continuez votre traitement par l'insuline comme d'habitude.
- ► Si vous vous évanouissez à la suite d'un faible taux de sucre dans le sang, si vous avez eu besoin d'une injection de glucagon ou si vous avez souvent des faibles taux de sucre dans le sang, consultez votre médecin. Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

Dites aux personnes de votre entourage concernées que vous êtes diabétique et quelles en sont les conséquences, comme le risque d'évanouissement (perte de connaissance) dû à un faible taux de sucre dans le sang. Dites aux personnes de votre entourage concernées que si vous vous évanouissez, elles doivent vous allonger sur le côté et appeler immédiatement un médecin. Elles ne doivent rien vous donner à manger ni à boire. Cela pourrait vous étouffer.

Une réaction allergique grave à Mixtard ou à l'un de ses composants (appelée réaction allergique systémique) est un effet indésirable très rare mais qui peut potentiellement menacer la vie. Cela peut survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Consultez immédiatement un médecin :
- Si les signes d'allergie s'étendent à d'autres parties de votre corps.
- Si vous ne vous sentez soudainement pas bien et si vous commencez à transpirer, à être malade (vomissements), si vous avez des difficultés à respirer, un rythme cardiaque rapide, si vous avez des vertiges.
- ► Si vous remarquez un de ces effets, demandez immédiatement un avis médical.

Modifications cutanées au site d'injection : Si vous injectez votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie) (pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée ; la fréquence à laquelle cela se produit est indéterminée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous

l'injectez dans une zone présentant des grosseurs, un amincissement ou un épaississement. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

Liste des autres effets indésirables

Effets indésirables peu fréquents
Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100.

Signes d'allergie : Des réactions allergiques locales (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, gonflement et démangeaisons) au site d'injection peuvent survenir. Généralement, ces réactions disparaissent après quelques semaines de traitement insulinique. Si elles ne disparaissent pas ou si elles s'étendent sur votre corps, parlez-en immédiatement à votre médecin. Voir aussi Une réaction allergique grave ci-dessus.

Rétinopathie diabétique (une maladie des yeux liée au diabète pouvant conduire à une perte de la vue) : Si vous avez une rétinopathie diabétique, une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut aggraver la rétinopathie. Demandez plus d'informations à votre médecin.

Gonflement des articulations : Lorsque vous commencez votre traitement à l'insuline, la rétention d'eau peut provoquer un gonflement de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement. Si ce n'est pas le cas, parlez-en à votre médecin.

Neuropathie douloureuse (douleur liée à une lésion au niveau des nerfs) : Une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut entraîner une douleur liée aux nerfs. Il s'agit d'une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement transitoire.

Effets indésirables très rares
Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Troubles de la vision : Lorsque vous débutez votre traitement à l'insuline, votre vision peut être perturbée, mais ce phénomène est habituellement transitoire.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Effets du diabète

Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)

Un taux élevé de sucre dans le sang peut survenir si vous :
- N'avez pas injecté suffisamment d'insuline.
- Avez oublié de prendre votre insuline ou si vous avez arrêté de prendre de l'insuline.
- Prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins.
- Avez une infection et/ou de la fièvre.
- Mangez plus que d'habitude.
- Faites moins d'efforts physiques que d'habitude.

Signes annonciateurs d'un taux élevé de sucre dans le sang :
Les signes annonciateurs apparaissent progressivement. Ces symptômes sont les suivants : envie fréquente d'uriner, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, rougeur et sécheresse de la peau, sécheresse de la bouche et odeur fruitée (acétonique) de l'haleine.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé :

► Si vous ressentez l'un de ces signes : contrôlez votre taux de sucre dans le sang, recherchez si possible la présence de corps cétoniques dans vos urines, puis contactez immédiatement un médecin.

► Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose diabétique (accumulation d'acide dans le sang car l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). Si vous ne le soignez pas, il peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

5. Comment conserver Mixtard ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage de la cartouche après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler. Vous pouvez le garder sur vous et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pour une durée maximale de 6 semaines.

Conservez toujours la cartouche dans l'emballage extérieur quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

Jetez l'aiguille après chaque injection.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Mixtard 30

– La substance active est l'insuline humaine. Mixtard est un mélange contenant 30 % d'insuline humaine soluble et 70 % d'insuline humaine isophane. Chaque ml contient 100 UI d'insuline humaine. Chaque cartouche contient 300 UI d'insuline humaine dans 3 ml de suspension injectable.

– Les autres composants sont le chlorure de zinc, le glycérol, le métacrésol, le phénol, le phosphate disodique dihydraté, l'hydroxyde de sodium, l'acide chlorhydrique, le sulfate de protamine et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Mixtard et contenu de l'emballage extérieur

Mixtard se présente comme une suspension injectable. Après la remise en suspension, le liquide doit être uniformément blanc et opaque.
Boîtes de 1, 5 ou 10 cartouches de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La suspension est opaque, blanche et aqueuse.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

Fabricant
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd,
Danemark

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Notice : Information de l'utilisateur

Mixtard 30 InnoLet 100 UI/ml (unités internationales/ml), suspension injectable en stylo prérempli
insuline humaine

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
– Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
– Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
– Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
– Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?
1. Qu'est-ce que Mixtard et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Mixtard ?
3. Comment utiliser Mixtard ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Mixtard ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Mixtard et dans quel cas est-il utilisé ?

Mixtard est une insuline humaine d'action rapide et d'action prolongée.

Mixtard est utilisé pour diminuer le taux élevé de sucre dans le sang chez les patients ayant un diabète. Le diabète est une maladie au cours de laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler votre taux de sucre dans le sang. Le traitement avec Mixtard aide à prévenir les complications de votre diabète.

Mixtard commence à faire baisser votre taux de sucre dans le sang 30 minutes environ après l'injection et l'effet dure environ 24 heures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Mixtard ?

N'utilisez jamais Mixtard

► Si vous êtes allergique à l'insuline humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
► Si vous suspectez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) imminente, voir Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.
► Dans les pompes à perfusion d'insuline.
► Si InnoLet est tombé, a été endommagé ou a été écrasé.
► S'il n'a pas été conservé correctement ou s'il a été congelé, voir rubrique 5.
► Si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément blanche et opaque.

Si vous êtes concerné par une de ces situations, n'utilisez pas Mixtard. Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Avant d'utiliser Mixtard

- ► Contrôlez l'étiquette pour vous assurer que vous disposez du bon type d'insuline.
- ► Utilisez toujours une nouvelle aiguille lors de chaque injection pour prévenir le risque de contamination.
- ► Les aiguilles et Mixtard InnoLet ne doivent pas être partagés.
- ► Mixtard InnoLet ne convient que pour les injections sous-cutanées. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

Avertissements et précautions

Certaines conditions physiques et activités peuvent modifier votre besoin en insuline. Consultez votre médecin :

- ► Si vous avez des problèmes de reins, de foie, de glandes surrénales, d'hypophyse ou de thyroïde.
- ► Si vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ou si vous voulez modifier votre régime alimentaire habituel, car ceci peut modifier votre taux de sucre dans le sang.
- ► Si vous êtes malade, continuez à prendre votre insuline et consultez votre médecin.
- ► Si vous partez en voyage à l'étranger, les décalages horaires entre pays peuvent modifier vos besoins en insuline et les horaires de vos injections.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir des modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaississement, un amaincissement ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs, un amincissement ou un épaississement (voir rubrique 3). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une de ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et Mixtard

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.
Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang et peuvent entraîner un changement de votre dose d'insuline. Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

<u>Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez</u> :

- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression)
- Bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle)
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire diminuer la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (tels que la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections).

<u>Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez</u> :

- Contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- Thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou une rétention excessive de liquide)
- Glucocorticoïdes (tels que la « cortisone » utilisée pour traiter l'inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïdienne)

- Sympathomimétiques (tels que l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol ou la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance du squelette et la croissance somatique et agissant sur les processus métaboliques du corps)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation).

L'octréotide et le lanréotide (utilisés pour le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui survient généralement chez les adultes d'âge moyen, dû à une sécrétion excessive d'hormone de croissance par la glande hypophysaire) peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Les bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle) peuvent atténuer ou supprimer entièrement les premiers symptômes annonciateurs qui vous aident à reconnaître un faible taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone (comprimés utilisés dans le traitement du diabète de type 2)
Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, présentant des maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin dès que possible si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si vous avez pris un des médicaments mentionnés ci-dessus, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Mixtard avec de l'alcool

► Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer car votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Un contrôle attentif est recommandé.

Grossesse et allaitement

► Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Mixtard peut être utilisé pendant la grossesse. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Un contrôle attentif de votre diabète, en particulier la prévention des hypoglycémies, est important pour la santé de votre bébé.
► L'administration de Mixtard pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.

Demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

► Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule ou manœuvrer des machines :
- Si vous avez souvent des hypoglycémies.
- Si vous avez des difficultés à reconnaître une hypoglycémie.

Si votre taux de sucre dans le sang est bas ou élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées, et donc diminuer vos capacités à conduire des véhicules ou manœuvrer des machines. Rappelez-vous que vous pouvez mettre votre vie ou celle des autres en danger.

Mixtard contient du sodium

Mixtard contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; Mixtard est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Mixtard ?

Dose et quand prendre votre insuline

Veillez à toujours utiliser votre insuline et à ajuster votre dose en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Prenez un repas ou un en-cas contenant des glucides dans les 30 minutes qui suivent l'injection pour éviter un faible taux de sucre dans le sang.

Ne changez pas votre insuline sauf si votre médecin vous le demande. Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il pourra être nécessaire qu'il ajuste votre dose.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Mixtard peut être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Utilisation chez des groupes de patients particuliers

Si vous avez une fonction rénale ou hépatique diminuée, ou si vous avez plus de 65 ans, vous devez contrôler votre taux de sucre dans le sang plus régulièrement et discuter des changements de votre dose d'insuline avec votre médecin.

Comment et où injecter

Mixtard est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). Vous ne devez jamais vous injecter l'insuline directement dans une veine (voie intraveineuse) ou dans un muscle (voie intramusculaire). Mixtard InnoLet ne convient que pour les injections sous-cutanées. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

Lors de chaque injection, changez de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez. Ceci permettra de réduire le risque de développer des épaississements ou des amincissements de la peau, voir rubrique 4. Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont : le ventre (abdomen), la fesse, le dessus de la cuisse ou le haut du bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez dans le ventre (abdomen). Vous devez toujours contrôler régulièrement votre taux de sucre dans le sang.

Comment manipuler Mixtard 30 InnoLet

Mixtard 30 InnoLet est un stylo prérempli jetable contenant un mélange d'insuline humaine à action rapide et d'insuline humaine à action prolongée, dans un rapport de 30/70.
Veuillez lire attentivement les instructions d'utilisation de Mixtard 30 InnoLet mentionnées dans cette notice. Vous devez utiliser le stylo tel que décrit dans les instructions d'utilisation de Mixtard 30 InnoLet.

Assurez-vous de toujours utiliser le stylo approprié avant d'injecter votre insuline.

Si vous avez pris plus d'insuline que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie). Voir Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.

Si vous oubliez de prendre votre insuline

Si vous oubliez de prendre votre insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé (hyperglycémie). Voir Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous arrêtez de prendre votre insuline

N'arrêtez pas de prendre votre insuline sans en parler à votre médecin, il vous dira ce qu'il y a besoin de faire. Cela pourrait entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie sévère) et une acidocétose. Voir Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Résumé des effets indésirables graves et très fréquents

Un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) est un effet indésirable très fréquent. Il peut survenir chez plus de 1 personne sur 10.

Un faible taux de sucre dans le sang peut survenir si vous :
- Injectez trop d'insuline.
- Mangez trop peu ou sautez un repas.
- Faites plus d'efforts physiques que d'habitude.
- Buvez de l'alcool, voir Mixtard avec de l'alcool à la rubrique 2.

Les signes d'un faible taux de sucre dans le sang sont les suivants : sueurs froides, pâleur et froideur de la peau, maux de tête, rythme cardiaque rapide, nausées, sensation de faim excessive, troubles visuels passagers, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblement, anxiété, confusion, difficultés de concentration.

Un faible taux de sucre dans le sang sévère peut entraîner une perte de connaissance. S'il n'est pas traité, le faible taux de sucre dans le sang sévère et prolongé peut causer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort. Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne ayant appris à le faire vous administre du glucagon. Si on vous injecte du glucagon, vous devrez absorber du glucose ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne répondez pas au traitement par glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas :
- ► Si vous sentez un faible taux de sucre dans le sang arriver, avalez des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruits). Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre, si nécessaire.
- ► Lorsque les signes d'un faible taux de sucre dans le sang ont disparu ou lorsque votre taux de sucre dans le sang s'est stabilisé, continuez votre traitement par l'insuline comme d'habitude.
- ► Si vous vous évanouissez à la suite d'un faible taux de sucre dans le sang, si vous avez eu besoin d'une injection de glucagon ou si vous avez souvent des faibles taux de sucre dans le sang, consultez votre médecin. Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

Dites aux personnes de votre entourage concernées que vous êtes diabétique et quelles en sont les conséquences, comme le risque d'évanouissement (perte de connaissance) dû à un faible taux de sucre dans le sang. Dites aux personnes de votre entourage concernées que si vous vous évanouissez, elles doivent vous allonger sur le côté et appeler immédiatement un médecin. Elles ne doivent rien vous donner à manger ni à boire. Cela pourrait vous étouffer.

Une réaction allergique grave à Mixtard ou à l'un de ses composants (appelée réaction allergique systémique) est un effet indésirable très rare mais qui peut potentiellement menacer la vie. Cela peut survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Consultez immédiatement un médecin :
- Si les signes d'allergie s'étendent à d'autres parties de votre corps.
- Si vous ne vous sentez soudainement pas bien et si vous commencez à transpirer, à être malade (vomissements), si vous avez des difficultés à respirer, un rythme cardiaque rapide, si vous avez des vertiges.

► Si vous remarquez un de ces effets, demandez immédiatement un avis médical.

Modifications cutanées au site d'injection : Si vous injectez votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie) (pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée ; la fréquence à laquelle cela se produit est indéterminée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs, un amincissement ou un épaississement. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

Liste des autres effets indésirables

Effets indésirables peu fréquents
Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100.

Signes d'allergie : Des réactions allergiques locales (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, gonflement et démangeaisons) au site d'injection peuvent survenir. Généralement, ces réactions disparaissent après quelques semaines de traitement insulinique. Si elles ne disparaissent pas ou si elles s'étendent sur votre corps, parlez-en immédiatement à votre médecin. Voir aussi Une réaction allergique grave ci-dessus.

Rétinopathie diabétique (une maladie des yeux liée au diabète pouvant conduire à une perte de la vue) : Si vous avez une rétinopathie diabétique, une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut aggraver la rétinopathie. Demandez plus d'informations à votre médecin.

Gonflement des articulations : Lorsque vous commencez votre traitement à l'insuline, la rétention d'eau peut provoquer un gonflement de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement. Si ce n'est pas le cas, parlez-en à votre médecin.

Neuropathie douloureuse (douleur liée à une lésion au niveau des nerfs) : Une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut entraîner une douleur liée aux nerfs. Il s'agit d'une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement transitoire.

Effets indésirables très rares
Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Troubles de la vision : Lorsque vous débutez votre traitement à l'insuline, votre vision peut être perturbée, mais ce phénomène est habituellement transitoire.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Effets du diabète

Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)

Un taux élevé de sucre dans le sang peut survenir si vous :
- N'avez pas injecté suffisamment d'insuline.
- Avez oublié de prendre votre insuline ou si vous avez arrêté de prendre de l'insuline.
- Prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins.
- Avez une infection et/ou de la fièvre.
- Mangez plus que d'habitude.
- Faites moins d'efforts physiques que d'habitude.

Signes annonciateurs d'un taux élevé de sucre dans le sang :
Les signes annonciateurs apparaissent progressivement. Ces symptômes sont les suivants : envie fréquente d'uriner, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, rougeur et sécheresse de la peau, sécheresse de la bouche et odeur fruitée (acétonique) de l'haleine.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé :
- ► Si vous ressentez l'un de ces signes : contrôlez votre taux de sucre dans le sang, recherchez si possible la présence de corps cétoniques dans vos urines, puis contactez immédiatement un médecin.
- ► Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose diabétique (accumulation d'acide dans le sang car l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). Si vous ne le soignez pas, il peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

5. Comment conserver Mixtard ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage d'InnoLet après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler. Vous pouvez le garder sur vous et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pour une durée maximale de 6 semaines.

Conservez toujours le capuchon du stylo sur votre InnoLet quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

Jetez l'aiguille après chaque injection.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Mixtard 30

– La substance active est l'insuline humaine. Mixtard est un mélange contenant 30 % d'insuline humaine soluble et 70 % d'insuline humaine isophane. Chaque ml contient 100 UI d'insuline

humaine. Chaque stylo prérempli contient 300 UI d'insuline humaine dans 3 ml de suspension injectable.
– Les autres composants sont le chlorure de zinc, le glycérol, le métacrésol, le phénol, le phosphate disodique dihydraté, l'hydroxyde de sodium, l'acide chlorhydrique, le sulfate de protamine et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Mixtard et contenu de l'emballage extérieur

Mixtard se présente comme une suspension injectable. Après la remise en suspension, le liquide doit être uniformément blanc et opaque.
Boîtes de 1, 5 ou 10 stylos préremplis de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La suspension est opaque, blanche et aqueuse.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

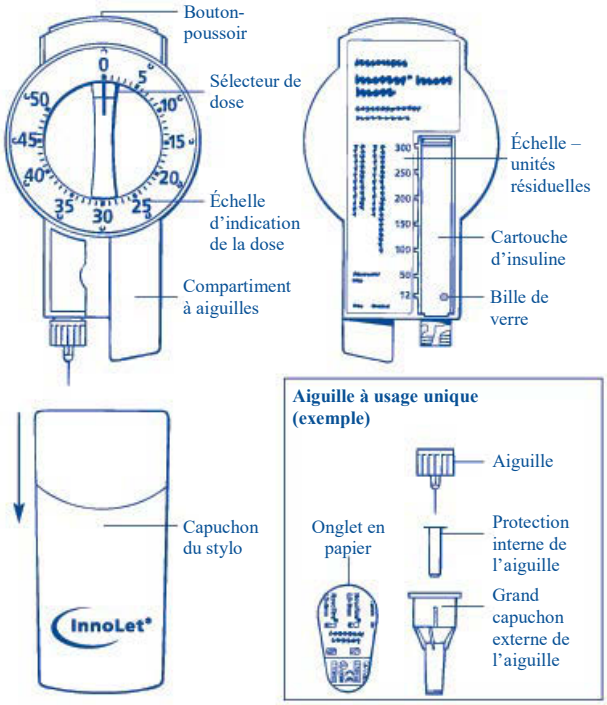
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Consultez le dos de cette notice pour savoir comment utiliser votre InnoLet.

Instructions d'utilisation de Mixtard 30 suspension injectable en InnoLet.

Veuillez lire attentivement les instructions avant d'utiliser votre InnoLet. Si vous ne suivez pas attentivement les instructions, vous risquez de recevoir trop peu ou trop d'insuline, pouvant entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

Votre InnoLet est un stylo prérempli simple et compact, capable de délivrer entre 1 et 50 unités par paliers de 1 unité. InnoLet est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm. Par mesure de précaution, vous devez toujours avoir un système d'administration d'insuline de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez votre InnoLet.



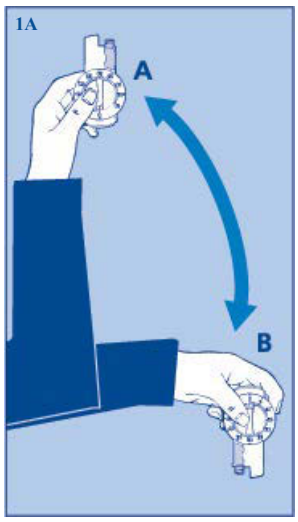
Préparation

Contrôlez le nom et la couleur de l'étiquette de votre InnoLet pour vous assurer qu'il contient le bon type d'insuline. Ceci est particulièrement important si vous utilisez plus d'un type d'insuline. Si vous ne prenez pas le bon type d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas. Retirez le capuchon du stylo.
La remise en suspension est plus facile quand l'insuline est à température ambiante.

Remise en suspension de l'insuline

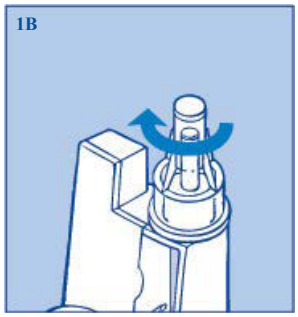
Avant chaque injection :

- **Vérifiez qu'il reste au moins 12 unités** d'insuline dans la cartouche, afin de garantir la remise en suspension. S'il reste moins de 12 unités, utilisez un nouvel InnoLet.
- **Retournez le stylo de haut en bas** de la position A à la position B au moins 20 fois afin que la bille de verre se déplace d'une extrémité à l'autre de la cartouche (figure **1A**). Répétez ce geste au moins 10 fois avant chaque injection. Le mouvement doit toujours être répété jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et opaque.
- Assurez-vous d'avoir toujours bien remis l'insuline en suspension avant chaque injection. Si vous ne remettez pas l'insuline en suspension, ceci peut causer un dosage inexact, et entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas. **Après la remise en suspension, passez immédiatement aux étapes suivantes de l'injection.**



Fixation de l'aiguille

- **Utilisez toujours une nouvelle aiguille** lors de chaque injection. Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dosage inexact.
- Prenez garde à ne pas plier ou abîmer l'aiguille avant son utilisation.
- **Retirez l'onglet en papier** d'une nouvelle aiguille à usage unique.
- **Vissez l'aiguille solidement et de manière bien droite** sur votre InnoLet (figure **1B**).
- **Retirez le grand capuchon externe et la protection interne de l'aiguille.** Vous pouvez conserver le grand capuchon externe de l'aiguille dans le compartiment.
  N'essayez jamais de remettre la protection interne de l'aiguille une fois que vous l'avez retirée de l'aiguille. Vous risqueriez de vous piquer.



Purge pour éliminer l'air avant chaque injection

De petites quantités d'air peuvent s'accumuler dans l'aiguille et la cartouche durant une utilisation normale.

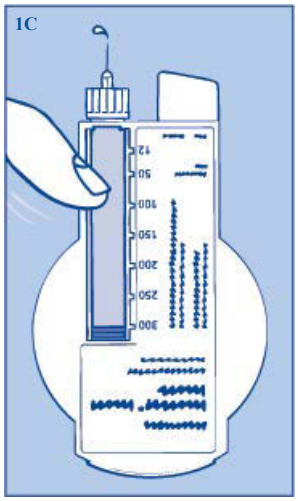
Pour éviter toute injection d'air et garantir un dosage correct :

- **Sélectionnez 2 unités** en faisant tourner le sélecteur de dose dans le sens des aiguilles d'une montre.
- **Maintenez votre InnoLet avec l'aiguille pointée vers le haut, et tapotez doucement la cartouche** avec votre doigt plusieurs fois (figure **1C**) pour faire remonter les éventuelles bulles d'air vers le haut de la cartouche.
- **Gardez l'aiguille pointée vers le haut et appuyez sur le bouton-poussoir.** Le sélecteur de dose revient à 0.
- **Assurez-vous toujours qu'une goutte apparaît au bout de l'aiguille** avant de réaliser votre injection (figure **1C**). Ceci permet de s'assurer de l'écoulement de l'insuline. Si ce n'est pas le cas, changez d'aiguille mais ne répétez pas l'opération plus de 6 fois.

Si aucune goutte d'insuline n'apparaît, le système est défectueux et ne doit pas être utilisé.

- Si aucune goutte n'apparaît, vous n'injecterez pas d'insuline, même si le sélecteur de dose bouge. Cela peut indiquer que l'aiguille est bouchée ou endommagée.

- Il est important de toujours purger InnoLet avant de réaliser l'injection. Si vous ne purgez pas InnoLet, vous risquez de recevoir trop peu d'insuline ou de ne pas en recevoir du tout. Cela peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé.

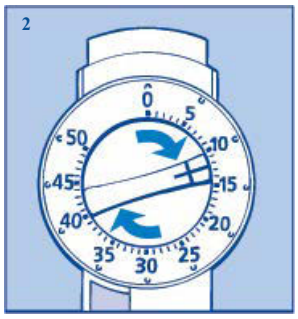


Sélection de la dose

- **Vérifiez toujours que le bouton-poussoir est totalement enfoncé et que le sélecteur de dose est en position 0.**
- **Sélectionnez le nombre d'unités nécessaire** en tournant le sélecteur de dose dans le sens des aiguilles d'une montre (figure **2**).
- **Vous entendrez un clic pour chaque unité sélectionnée.** La dose peut être corrigée en faisant tourner le sélecteur dans un sens ou dans l'autre. Assurez-vous de ne pas tourner le sélecteur ou de corriger la dose si l'aiguille est insérée dans la peau. Ceci peut entraîner un dosage incorrect pouvant entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

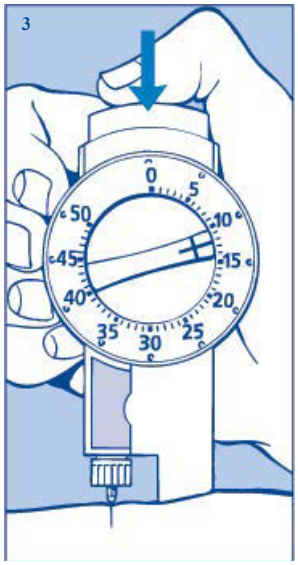
  Utilisez toujours l'échelle d'indication de la dose et le sélecteur de dose pour voir le nombre d'unités que vous avez sélectionné avant d'injecter l'insuline. Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous n'avez pas sélectionné et injecté la bonne dose, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas. N'utilisez pas l'échelle des unités résiduelles car elle ne donne qu'une indication approximative de la quantité d'insuline qui reste dans votre stylo.

Vous ne pouvez pas sélectionner une dose supérieure au nombre d'unités restant dans la cartouche.



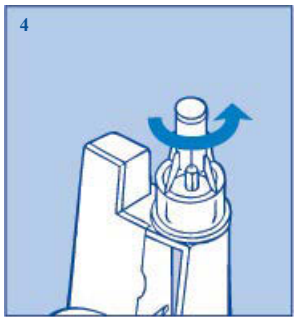
Injection de l'insuline

- **Insérez l'aiguille dans votre peau.** Utilisez la méthode d'injection indiquée par votre médecin.
- **Délivrez la dose en appuyant à fond sur le bouton-poussoir** (figure **3**)**.** Vous entendrez des clics lorsque le sélecteur de dose revient à 0.
- **Après l'injection, l'aiguille doit demeurer sous la peau pendant au moins 6 secondes** afin d'être certain que la totalité de la dose a été délivrée.
- **Prenez garde à ne pas bloquer le sélecteur de dose quand vous réalisez l'injection** car celui-ci doit pouvoir revenir à 0 quand vous appuyez sur le bouton-poussoir. Assurez-vous toujours que le sélecteur de dose revient à 0 après l'injection. Si le sélecteur de dose s'arrête avant de revenir à 0, la dose n'a pas été totalement délivrée, ce qui peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé.
- Jetez l'aiguille après chaque injection.



Retrait de l'aiguille

- **Replacez le grand capuchon externe de l'aiguille et dévissez l'aiguille** (figure **4**). **Jetez-la avec précaution.**
- Remettez le capuchon du stylo sur votre InnoLet afin de protéger l'insuline de la lumière.



Utilisez toujours une nouvelle aiguille lors de chaque injection.
Retirez et jetez toujours l'aiguille après chaque injection et conservez votre InnoLet sans l'aiguille attachée. Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dosage inexact.

Informations supplémentaires importantes

Le personnel soignant doit être très attentif lors de la manipulation des aiguilles usagées - afin de réduire le risque de pénétration de l'aiguille et d'infection croisée.

Éliminez votre InnoLet usagé prudemment, sans l'aiguille attachée.

Ne partagez jamais votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes. Cela pourrait entraîner des infections croisées.

Ne partagez jamais votre stylo avec d'autres personnes. Votre médicament pourrait être néfaste pour leur santé.

Tenez toujours votre InnoLet et vos aiguilles hors de la vue et de la portée d'autres personnes, en particulier des enfants.

Entretien de votre stylo

Votre InnoLet est conçu pour fonctionner avec précision et en toute sécurité. Il doit être manipulé avec soin. S'il tombe, s'il est endommagé ou écrasé, il existe un risque de fuite d'insuline. Ceci peut entraîner un dosage inexact, qui pourrait provoquer un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.
Vous pouvez nettoyer votre InnoLet en l'essuyant avec une compresse antiseptique. Ne le trempez pas, ne le lavez pas et ne le graissez pas. Ceci pourrait endommager le mécanisme et pourrait entraîner un dosage inexact, ce qui pourrait provoquer un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.
Ne reremplissez pas votre InnoLet. Une fois vide, il doit être jeté.

Notice : Information de l'utilisateur

Mixtard 30 FlexPen 100 UI/ml (unités internationales/ml), suspension injectable en stylo prérempli
insuline humaine

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Mixtard et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Mixtard ?
3. Comment utiliser Mixtard ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Mixtard ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Mixtard et dans quel cas est-il utilisé ?

Mixtard est une insuline humaine d'action rapide et d'action prolongée.

Mixtard est utilisé pour diminuer le taux élevé de sucre dans le sang chez les patients ayant un diabète. Le diabète est une maladie au cours de laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler votre taux de sucre dans le sang. Le traitement avec Mixtard aide à prévenir les complications de votre diabète.

Mixtard commence à faire baisser votre taux de sucre dans le sang 30 minutes environ après l'injection et l'effet dure environ 24 heures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Mixtard ?

N'utilisez jamais Mixtard

- ► Si vous êtes allergique à l'insuline humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- ► Si vous suspectez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) imminente, voir Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.
- ► Dans les pompes à perfusion d'insuline.
- ► Si FlexPen est tombé, a été endommagé ou a été écrasé.
- ► S'il n'a pas été conservé correctement ou s'il a été congelé, voir rubrique 5.
- ► Si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément blanche et opaque.

Si vous êtes concerné par une de ces situations, n'utilisez pas Mixtard. Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Avant d'utiliser Mixtard

- ► Contrôlez l'étiquette pour vous assurer que vous disposez du bon type d'insuline.
- ► Utilisez toujours une nouvelle aiguille lors de chaque injection pour prévenir le risque de contamination.
- ► Les aiguilles et Mixtard FlexPen ne doivent pas être partagés.
- ► Mixtard FlexPen ne convient que pour les injections sous-cutanées. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

Avertissements et précautions

Certaines conditions physiques et activités peuvent modifier votre besoin en insuline. Consultez votre médecin :

- ► Si vous avez des problèmes de reins, de foie, de glandes surrénales, d'hypophyse ou de thyroïde.
- ► Si vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ou si vous voulez modifier votre régime alimentaire habituel, car ceci peut modifier votre taux de sucre dans le sang.
- ► Si vous êtes malade, continuez à prendre votre insuline et consultez votre médecin.
- ► Si vous partez en voyage à l'étranger, les décalages horaires entre pays peuvent modifier vos besoins en insuline et les horaires de vos injections.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir des modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaississement, un amaincissement ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs, un amincissement ou un épaississement (voir rubrique 3). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une de ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et Mixtard

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.
Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang et peuvent entraîner un changement de votre dose d'insuline. Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

<u>Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez</u> :

- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression)
- Bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle)
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire diminuer la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (tels que la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections).

<u>Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez</u> :

- Contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- Thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou une rétention excessive de liquide)
- Glucocorticoïdes (tels que la « cortisone » utilisée pour traiter l'inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïdienne)

- Sympathomimétiques (tels que l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol ou la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance du squelette et la croissance somatique et agissant sur les processus métaboliques du corps)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation).

L'octréotide et le lanréotide (utilisés pour le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui survient généralement chez les adultes d'âge moyen, dû à une sécrétion excessive d'hormone de croissance par la glande hypophysaire) peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Les bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle) peuvent atténuer ou supprimer entièrement les premiers symptômes annonciateurs qui vous aident à reconnaître un faible taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone (comprimés utilisés dans le traitement du diabète de type 2)
Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, présentant des maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin dès que possible si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si vous avez pris un des médicaments mentionnés ci-dessus, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Mixtard avec de l'alcool

► Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer car votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Un contrôle attentif est recommandé.

Grossesse et allaitement

► Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Mixtard peut être utilisé pendant la grossesse. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Un contrôle attentif de votre diabète, en particulier la prévention des hypoglycémies, est important pour la santé de votre bébé.
► L'administration de Mixtard pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.

Demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

► Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule ou manœuvrer des machines :
- Si vous avez souvent des hypoglycémies.
- Si vous avez des difficultés à reconnaître une hypoglycémie.

Si votre taux de sucre dans le sang est bas ou élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées, et donc diminuer vos capacités à conduire des véhicules ou manœuvrer des machines. Rappelez-vous que vous pouvez mettre votre vie ou celle des autres en danger.

Mixtard contient du sodium

Mixtard contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; Mixtard est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Mixtard ?

Dose et quand prendre votre insuline

Veillez à toujours utiliser votre insuline et à ajuster votre dose en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Prenez un repas ou un en-cas contenant des glucides dans les 30 minutes qui suivent l'injection pour éviter un faible taux de sucre dans le sang.

Ne changez pas votre insuline sauf si votre médecin vous le demande. Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il pourra être nécessaire qu'il ajuste votre dose.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Mixtard peut être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Utilisation chez des groupes de patients particuliers

Si vous avez une fonction rénale ou hépatique diminuée, ou si vous avez plus de 65 ans, vous devez contrôler votre taux de sucre dans le sang plus régulièrement et discuter des changements de votre dose d'insuline avec votre médecin.

Comment et où injecter

Mixtard est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). Vous ne devez jamais vous injecter l'insuline directement dans une veine (voie intraveineuse) ou dans un muscle (voie intramusculaire). Mixtard FlexPen ne convient que pour les injections sous-cutanées. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

Lors de chaque injection, changez de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez. Ceci permettra de réduire le risque de développer des épaississements ou des amincissements de la peau, voir rubrique 4. Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont : le ventre (abdomen), la fesse, le dessus de la cuisse ou le haut du bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez dans le ventre (abdomen). Vous devez toujours contrôler régulièrement votre taux de sucre dans le sang.

Comment manipuler Mixtard 30 FlexPen

Mixtard 30 FlexPen est un stylo prérempli jetable contenant un mélange d'insuline humaine à action rapide et d'insuline humaine à action prolongée, dans un rapport de 30/70.
Veuillez lire attentivement les instructions d'utilisation de Mixtard 30 FlexPen mentionnées dans cette notice. Vous devez utiliser le stylo tel que décrit dans les instructions d'utilisation de Mixtard 30 FlexPen.

Assurez-vous de toujours utiliser le stylo approprié avant d'injecter votre insuline.

Si vous avez pris plus d'insuline que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie). Voir Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.

Si vous oubliez de prendre votre insuline

Si vous oubliez de prendre votre insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé (hyperglycémie). Voir Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous arrêtez de prendre votre insuline

N'arrêtez pas de prendre votre insuline sans en parler à votre médecin, il vous dira ce qu'il y a besoin de faire. Cela pourrait entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie sévère) et une acidocétose. Voir Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Résumé des effets indésirables graves et très fréquents

Un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) est un effet indésirable très fréquent. Il peut survenir chez plus de 1 personne sur 10.

Un faible taux de sucre dans le sang peut survenir si vous :
- Injectez trop d'insuline.
- Mangez trop peu ou sautez un repas.
- Faites plus d'efforts physiques que d'habitude.
- Buvez de l'alcool, voir Mixtard avec de l'alcool à la rubrique 2.

Les signes d'un faible taux de sucre dans le sang sont les suivants : sueurs froides, pâleur et froideur de la peau, maux de tête, rythme cardiaque rapide, nausées, sensation de faim excessive, troubles visuels passagers, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblement, anxiété, confusion, difficultés de concentration.

Un faible taux de sucre dans le sang sévère peut entraîner une perte de connaissance. S'il n'est pas traité, le faible taux de sucre dans le sang sévère et prolongé peut causer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort. Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne ayant appris à le faire vous administre du glucagon. Si on vous injecte du glucagon, vous devrez absorber du glucose ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne répondez pas au traitement par glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas :
- ► Si vous sentez un faible taux de sucre dans le sang arriver, avalez des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruits). Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre, si nécessaire.
- ► Lorsque les signes d'un faible taux de sucre dans le sang ont disparu ou lorsque votre taux de sucre dans le sang s'est stabilisé, continuez votre traitement par l'insuline comme d'habitude.
- ► Si vous vous évanouissez à la suite d'un faible taux de sucre dans le sang, si vous avez eu besoin d'une injection de glucagon ou si vous avez souvent des faibles taux de sucre dans le sang, consultez votre médecin. Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

Dites aux personnes de votre entourage concernées que vous êtes diabétique et quelles en sont les conséquences, comme le risque d'évanouissement (perte de connaissance) dû à un faible taux de sucre dans le sang. Dites aux personnes de votre entourage concernées que si vous vous évanouissez, elles doivent vous allonger sur le côté et appeler immédiatement un médecin. Elles ne doivent rien vous donner à manger ni à boire. Cela pourrait vous étouffer.

Une réaction allergique grave à Mixtard ou à l'un de ses composants (appelée réaction allergique systémique) est un effet indésirable très rare mais qui peut potentiellement menacer la vie. Cela peut survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Consultez immédiatement un médecin :
- Si les signes d'allergie s'étendent à d'autres parties de votre corps.
- Si vous ne vous sentez soudainement pas bien et si vous commencez à transpirer, à être malade (vomissements), si vous avez des difficultés à respirer, un rythme cardiaque rapide, si vous avez des vertiges.

► Si vous remarquez un de ces effets, demandez immédiatement un avis médical.

Modifications cutanées au site d'injection : Si vous injectez votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie) (pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée ; la fréquence à laquelle cela se produit est indéterminée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs, un amincissement ou un épaississement. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

Liste des autres effets indésirables

Effets indésirables peu fréquents
Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100.

Signes d'allergie : Des réactions allergiques locales (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, gonflement et démangeaisons) au site d'injection peuvent survenir. Généralement, ces réactions disparaissent après quelques semaines de traitement insulinique. Si elles ne disparaissent pas ou si elles s'étendent sur votre corps, parlez-en immédiatement à votre médecin. Voir aussi Une réaction allergique grave ci-dessus.

Rétinopathie diabétique (une maladie des yeux liée au diabète pouvant conduire à une perte de la vue) : Si vous avez une rétinopathie diabétique, une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut aggraver la rétinopathie. Demandez plus d'informations à votre médecin.

Gonflement des articulations : Lorsque vous commencez votre traitement à l'insuline, la rétention d'eau peut provoquer un gonflement de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement. Si ce n'est pas le cas, parlez-en à votre médecin.

Neuropathie douloureuse (douleur liée à une lésion au niveau des nerfs) : Une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut entraîner une douleur liée aux nerfs. Il s'agit d'une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement transitoire.

Effets indésirables très rares
Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Troubles de la vision : Lorsque vous débutez votre traitement à l'insuline, votre vision peut être perturbée, mais ce phénomène est habituellement transitoire.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Effets du diabète

Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)

Un taux élevé de sucre dans le sang peut survenir si vous :
- N'avez pas injecté suffisamment d'insuline.
- Avez oublié de prendre votre insuline ou si vous avez arrêté de prendre de l'insuline.
- Prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins.
- Avez une infection et/ou de la fièvre.
- Mangez plus que d'habitude.
- Faites moins d'efforts physiques que d'habitude.

Signes annonciateurs d'un taux élevé de sucre dans le sang :
Les signes annonciateurs apparaissent progressivement. Ces symptômes sont les suivants : envie fréquente d'uriner, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, rougeur et sécheresse de la peau, sécheresse de la bouche et odeur fruitée (acétonique) de l'haleine.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé :
- ► Si vous ressentez l'un de ces signes : contrôlez votre taux de sucre dans le sang, recherchez si possible la présence de corps cétoniques dans vos urines, puis contactez immédiatement un médecin.
- ► Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose diabétique (accumulation d'acide dans le sang car l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). Si vous ne le soignez pas, il peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

5. Comment conserver Mixtard ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage du FlexPen après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler. Vous pouvez le garder sur vous et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pour une durée maximale de 6 semaines.

Conservez toujours le capuchon du stylo sur votre FlexPen quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

Jetez l'aiguille après chaque injection.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Mixtard 30

– La substance active est l'insuline humaine. Mixtard est un mélange contenant 30 % d'insuline humaine soluble et 70 % d'insuline humaine isophane. Chaque ml contient 100 UI d'insuline

humaine. Chaque stylo prérempli contient 300 UI d'insuline humaine dans 3 ml de suspension injectable.
– Les autres composants sont le chlorure de zinc, le glycérol, le métacrésol, le phénol, le phosphate disodique dihydraté, l'hydroxyde de sodium, l'acide chlorhydrique, le sulfate de protamine et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Mixtard et contenu de l'emballage extérieur

Mixtard se présente comme une suspension injectable. Après la remise en suspension, le liquide doit être uniformément blanc et opaque.
Boîtes de 1, 5 ou 10 stylos préremplis de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La suspension est opaque, blanche et aqueuse.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

Fabricant
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd,
Danemark

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

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

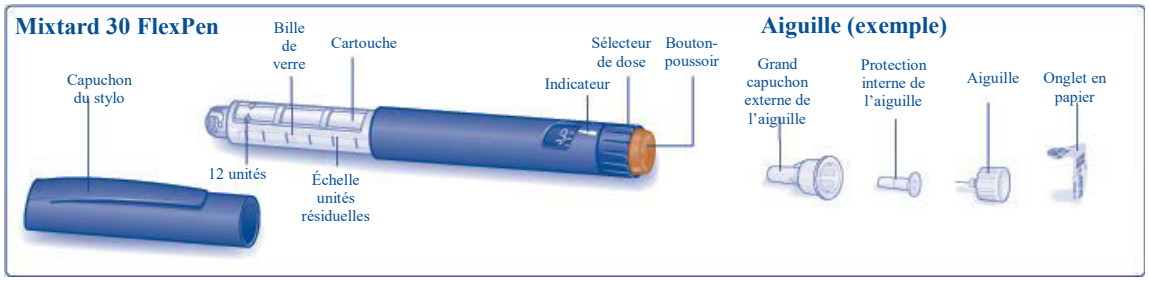
Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

Consultez le dos de cette notice pour savoir comment utiliser votre FlexPen.

Instructions d'utilisation de Mixtard 30 suspension injectable en FlexPen.

Veuillez lire attentivement les instructions avant d'utiliser votre FlexPen. Si vous ne suivez pas attentivement les instructions, vous risquez de recevoir trop peu ou trop d'insuline, pouvant entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

Votre FlexPen est un stylo prérempli sélecteur de dose d'insuline. Vous pouvez sélectionner des doses entre 1 et 60 unités par paliers de 1 unité.
FlexPen est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm. Par mesure de précaution, vous devez toujours avoir un système d'administration d'insuline de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez votre FlexPen.



Entretien de votre stylo

Votre FlexPen doit être manipulé avec soin. S'il tombe, s'il est endommagé ou écrasé, il existe un risque de fuite d'insuline. Ceci peut entraîner un dosage inexact, qui pourrait provoquer un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre FlexPen en l'essuyant avec une compresse antiseptique. Ne le trempez pas, ne le lavez pas et ne le graissez pas car ceci pourrait endommager le stylo.

Ne rerremplissez pas votre FlexPen. Une fois vide, il doit être jeté.

Préparation de votre Mixtard 30 FlexPen

A
Contrôlez le nom et la couleur de l'étiquette de votre stylo pour vous assurer qu'il contient le bon type d'insuline. Ceci est particulièrement important si vous utilisez plus d'un type d'insuline. Si vous ne prenez pas le bon type d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas.

Chaque fois que vous utilisez un nouveau stylo
Laissez l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'utiliser.
Cela facilite la remise en suspension.

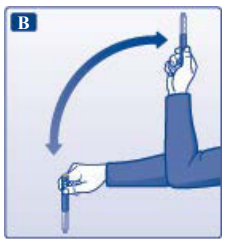
Retirez le capuchon du stylo (voir A).

B
Avant votre première injection avec un nouveau FlexPen, vous devez remettre l'insuline en suspension :
Retournez le stylo de haut en bas vingt fois d'une position à l'autre, comme indiqué, afin que la **bille de verre se déplace** d'une extrémité à l'autre de la cartouche.

Le mouvement doit être répété jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et opaque.

Pour chaque injection suivante,
retournez le stylo de haut en bas d'une position à l'autre au moins 10 fois jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et opaque.

Assurez-vous toujours que vous avez remis l'insuline en suspension avant chaque injection. Ceci réduit le risque de taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas. Après la remise en suspension de l'insuline, passez immédiatement aux étapes suivantes de l'injection.



⚠ Vérifiez toujours qu'il reste au moins **12 unités d'insuline** dans la cartouche, afin de garantir la remise en suspension. S'il reste moins de 12 unités, utilisez un nouveau FlexPen. L'échelle des unités résiduelles indique 12 unités. Reportez-vous à la grande image en haut de ces instructions.

⚠ N'utilisez pas le stylo si l'insuline **remise en suspension** n'apparaît pas **uniformément blanche et opaque**.

Fixation de l'aiguille

C
Retirez l'onglet en papier d'une nouvelle aiguille à usage unique.

Vissez l'aiguille solidement et de manière bien droite sur votre FlexPen.

D
Retirez le grand capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.

E
Retirez la protection interne de l'aiguille et jetez-la.

N'essayez jamais de remettre la protection interne de l'aiguille une fois que vous l'avez retirée de l'aiguille. Vous risqueriez de vous piquer.

⚠ Utilisez toujours une nouvelle aiguille lors de chaque injection. Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dosage inexact.

⚠ Prenez garde à ne pas plier ou abîmer l'aiguille avant son utilisation.

Vérification de l'écoulement de l'insuline

F
Avant chaque injection, de petites quantités d'air peuvent s'accumuler dans la cartouche durant une utilisation normale. Pour éviter toute injection d'air et garantir un dosage correct :

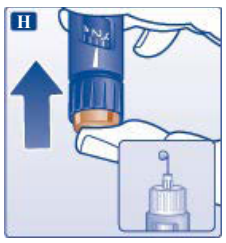
Tournez le sélecteur de dose afin de sélectionner 2 unités**.**

G
Maintenez votre FlexPen avec l'aiguille pointée vers le haut, et tapotez doucement la cartouche avec votre doigt plusieurs fois pour faire remonter les éventuelles bulles d'air vers le haut de la cartouche.

H
Gardez l'aiguille pointée vers le haut, et appuyez à fond sur le bouton-poussoir. Le sélecteur de dose revient à 0.

Une goutte d'insuline doit apparaître au bout de l'aiguille. Si ce n'est pas le cas, changez d'aiguille mais ne répétez pas l'opération plus de 6 fois.

Si aucune goutte d'insuline n'apparaît, le stylo est défectueux et vous devez utiliser un nouveau stylo.



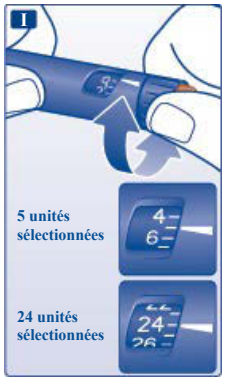
⚠ Avant d'injecter l'insuline, utilisez toujours le sélecteur de dose et l'indicateur pour voir le nombre d'unités sélectionné.
⚠ Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous n'avez pas sélectionné et injecté la bonne dose, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas. N'utilisez pas l'échelle des unités résiduelles car elle ne donne qu'une indication approximative de la quantité d'insuline qui reste dans votre stylo.

Sélection de votre dose

I
Vérifiez que le sélecteur de dose est en position 0.
Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner le nombre d'unités nécessaire à votre injection.

Vous pouvez augmenter ou réduire la dose en tournant le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre jusqu'à ce que la dose souhaitée s'aligne en face de l'indicateur. Quand vous tournez le sélecteur de dose, prenez garde à ne pas enfoncer le bouton-poussoir car de l'insuline s'échapperait.

Vous ne pouvez pas sélectionner une dose supérieure au nombre d'unités restant dans la cartouche.



⚠ Avant d'injecter l'insuline, utilisez toujours le sélecteur de dose et l'indicateur pour voir le nombre d'unités sélectionné.
⚠ Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous n'avez pas sélectionné et injecté la bonne dose, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas. N'utilisez pas l'échelle des unités résiduelles car elle ne donne qu'une indication approximative de la quantité d'insuline qui reste dans votre stylo.

Réalisation de l'injection

J
Insérez l'aiguille dans votre peau. Utilisez la méthode d'injection indiquée par votre médecin ou votre infirmier/ère.

Injectez la dose en appuyant à fond sur le bouton-poussoir jusqu'à ce que le 0 s'aligne en face de l'indicateur. Prenez garde à n'appuyer sur le bouton-poussoir qu'au moment de l'injection.

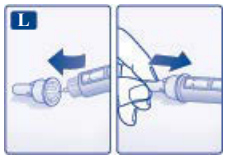
Tourner le sélecteur de dose n'entraînera pas d'injection de l'insuline.

K
Gardez **le bouton-poussoir totalement enfoncé** et laissez l'aiguille sous la peau pendant **au moins 6 secondes** afin d'être certain que la totalité de la dose a été délivrée.
Retirez l'aiguille de la peau et relâchez la pression du bouton-poussoir.

Assurez-vous toujours que le sélecteur de dose revient à 0 après l'injection. Si le sélecteur de dose s'arrête avant de revenir à 0, la dose n'a pas été totalement délivrée, ce qui peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé.

L
Placez l'aiguille à l'intérieur du grand capuchon externe de l'aiguille sans le toucher. Lorsque l'aiguille est recouverte, emboîtez complètement et avec précaution le grand capuchon externe de l'aiguille, puis dévissez l'aiguille.

Jetez-la avec précaution et remettez le capuchon du stylo.



- Retirez toujours l'aiguille après chaque injection et conservez votre FlexPen sans l'aiguille attachée. Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dosage inexact.

Informations supplémentaires importantes

- Le personnel soignant doit être très attentif lors de la manipulation des aiguilles usagées afin de réduire le risque de pénétration de l'aiguille et d'infection croisée.
- Éliminez votre FlexPen usagé prudemment, sans l'aiguille attachée.
- Ne partagez jamais votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes. Cela pourrait entraîner des infections croisées.
- Ne partagez jamais votre stylo avec d'autres personnes. Votre médicament pourrait être néfaste pour leur santé.
- Tenez toujours votre stylo et vos aiguilles hors de la vue et de la portée d'autres personnes, en particulier des enfants.

Notice : Information de l'utilisateur

Mixtard 50 Penfill 100 UI/ml (unités internationales/ml), suspension injectable en cartouche
insuline humaine

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Mixtard et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Mixtard ?
3. Comment utiliser Mixtard ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Mixtard ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Mixtard et dans quel cas est-il utilisé ?

Mixtard est une insuline humaine d'action rapide et d'action prolongée.

Mixtard est utilisé pour diminuer le taux élevé de sucre dans le sang chez les patients ayant un diabète. Le diabète est une maladie au cours de laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline pour contrôler votre taux de sucre dans le sang. Le traitement avec Mixtard aide à prévenir les complications de votre diabète.

Mixtard commence à faire baisser votre taux de sucre dans le sang 30 minutes environ après l'injection et l'effet dure environ 24 heures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Mixtard ?

N'utilisez jamais Mixtard

- ► Si vous êtes allergique à l'insuline humaine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- ► Si vous suspectez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) imminente, voir Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.
- ► Dans les pompes à perfusion d'insuline.
- ► Si la cartouche ou le dispositif contenant la cartouche est tombé, a été endommagé ou a été écrasé.
- ► S'il n'a pas été conservé correctement ou s'il a été congelé, voir rubrique 5.
- ► Si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément blanche et opaque.

Si vous êtes concerné par une de ces situations, n'utilisez pas Mixtard. Demandez conseil à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

Avant d'utiliser Mixtard

- ► Contrôlez l'étiquette pour vous assurer que vous disposez du bon type d'insuline.
- ► Vérifiez toujours la cartouche, y compris le piston en caoutchouc à l'extrémité de la cartouche. Ne l'utilisez pas si elle est endommagée ou si le piston en caoutchouc a été tiré au-dessus de la bande blanche, à l'extrémité de la cartouche. Ceci peut être le résultat d'une fuite d'insuline. Si vous pensez que la cartouche est endommagée, ramenez-la à votre pharmacien. Pour plus d'informations, consultez le mode d'emploi de votre stylo.
- ► Utilisez toujours une nouvelle aiguille lors de chaque injection pour prévenir le risque de contamination.
- ► Les aiguilles et Mixtard Penfill ne doivent pas être partagés.
- ► Mixtard Penfill ne convient que pour les injections sous-cutanées administrées au moyen d'un stylo réutilisable. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

Avertissements et précautions

Certaines conditions physiques et activités peuvent modifier votre besoin en insuline. Consultez votre médecin :

- ► Si vous avez des problèmes de reins, de foie, de glandes surrénales, d'hypophyse ou de thyroïde.
- ► Si vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ou si vous voulez modifier votre régime alimentaire habituel, car ceci peut modifier votre taux de sucre dans le sang.
- ► Si vous êtes malade, continuez à prendre votre insuline et consultez votre médecin.
- ► Si vous partez en voyage à l'étranger, les décalages horaires entre pays peuvent modifier vos besoins en insuline et les horaires de vos injections.

Modifications cutanées au site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir des modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaississement, un amaincissement ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs, un amincissement ou un épaississement (voir rubrique 3). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans une de ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

Autres médicaments et Mixtard

Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.
Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang et peuvent entraîner un changement de votre dose d'insuline. Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

<u>Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez</u> :

- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression)
- Bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour traiter certaines maladies cardiaques ou l'hypertension artérielle)
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire diminuer la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (tels que la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections).

Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez :
- Contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- Thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou une rétention excessive de liquide)
- Glucocorticoïdes (tels que la « cortisone » utilisée pour traiter l'inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïdienne)
- Sympathomimétiques (tels que l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol ou la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance du squelette et la croissance somatique et agissant sur les processus métaboliques du corps)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation).

L'octréotide et le lanréotide (utilisés pour le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui survient généralement chez les adultes d'âge moyen, dû à une sécrétion excessive d'hormone de croissance par la glande hypophysaire) peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Les bêtabloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle) peuvent atténuer ou supprimer entièrement les premiers symptômes annonciateurs qui vous aident à reconnaître un faible taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone (comprimés utilisés dans le traitement du diabète de type 2)
Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, présentant des maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin dès que possible si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si vous avez pris un des médicaments mentionnés ci-dessus, parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Mixtard avec de l'alcool

► Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer car votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Un contrôle attentif est recommandé.

Grossesse et allaitement

► Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Mixtard peut être utilisé pendant la grossesse. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Un contrôle attentif de votre diabète, en particulier la prévention des hypoglycémies, est important pour la santé de votre bébé.
► L'administration de Mixtard pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.

Demandez conseil à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère avant de prendre ce médicament pendant la grossesse ou l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

► Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule ou manœuvrer des machines :
- Si vous avez souvent des hypoglycémies.
- Si vous avez des difficultés à reconnaître une hypoglycémie.

Si votre taux de sucre dans le sang est bas ou élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées, et donc diminuer vos capacités à conduire des véhicules ou manœuvrer des machines. Rappelez-vous que vous pouvez mettre votre vie ou celle des autres en danger.

Mixtard contient du sodium

Mixtard contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose ; Mixtard est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Mixtard ?

Dose et quand prendre votre insuline

Veillez à toujours utiliser votre insuline et à ajuster votre dose en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Prenez un repas ou un en-cas contenant des glucides dans les 30 minutes qui suivent l'injection pour éviter un faible taux de sucre dans le sang.

Ne changez pas votre insuline sauf si votre médecin vous le demande. Si votre médecin vous a fait changer de type ou de marque d'insuline, il pourra être nécessaire qu'il ajuste votre dose.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Mixtard peut être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Utilisation chez des groupes de patients particuliers

Si vous avez une fonction rénale ou hépatique diminuée, ou si vous avez plus de 65 ans, vous devez contrôler votre taux de sucre dans le sang plus régulièrement et discuter des changements de votre dose d'insuline avec votre médecin.

Comment et où injecter

Mixtard est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). Vous ne devez jamais vous injecter l'insuline directement dans une veine (voie intraveineuse) ou dans un muscle (voie intramusculaire). Mixtard Penfill ne convient que pour les injections sous-cutanées administrées au moyen d'un stylo réutilisable. Veuillez consulter votre médecin si vous devez employer une autre méthode pour vous injecter de l'insuline.

Lors de chaque injection, changez de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez. Ceci permettra de réduire le risque de développer des épaississements ou des amincissements de la peau, voir rubrique 4. Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont : le ventre (abdomen), la fesse, le dessus de la cuisse ou le haut du bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez dans le ventre (abdomen). Vous devez toujours contrôler régulièrement votre taux de sucre dans le sang.

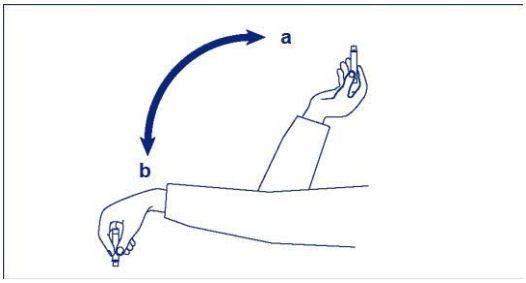
- ► Ne reremplissez pas la cartouche. Une fois vide, elle doit être jetée.
- ► Les cartouches Mixtard Penfill sont conçues pour être utilisées avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine ou NovoTwist.
- ► Si vous êtes traité avec Mixtard Penfill et une autre insuline en cartouche Penfill, vous devez utiliser deux systèmes d'administration d'insuline, un pour chaque type d'insuline.
- ► Vous devez toujours avoir une cartouche Penfill de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez celle en cours d'utilisation.

Remise en suspension de Mixtard

Vérifiez toujours qu'il reste suffisamment d'insuline (au moins 12 unités) dans la cartouche afin de garantir la remise en suspension. S'il ne reste pas suffisamment d'insuline, utilisez une nouvelle

cartouche. Pour plus d'informations, consultez le mode d'emploi de votre stylo.

► **Chaque fois que vous utilisez un nouveau Mixtard Penfill** (avant de mettre la cartouche dans le système d'administration d'insuline).
- Laissez l'insuline atteindre la température ambiante avant de l'utiliser. Ainsi, la remise en suspension se fera plus facilement.
- Retournez la cartouche au moins 20 fois entre la position **a** et la position **b** (voir schéma) afin que la bille de verre se déplace d'une extrémité à l'autre de la cartouche.
- Répétez ce geste au moins 10 fois avant chaque injection.
- Ce mouvement doit être toujours répété jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et opaque.
- Passez immédiatement aux étapes suivantes de l'injection.



Comment injecter Mixtard

► Injectez l'insuline sous votre peau. Utilisez la méthode d'injection conseillée par votre médecin ou votre infirmier/ère et décrite dans le mode d'emploi de votre stylo.
► Gardez l'aiguille sous votre peau pendant au moins 6 secondes. Gardez le bouton-poussoir totalement enfoncé jusqu'à ce que l'aiguille ait été retirée de la peau. Ceci permettra de garantir un dosage correct et de limiter une éventuelle remontée de sang dans l'aiguille ou dans le réservoir d'insuline.
► Après chaque injection, assurez-vous d'avoir retiré et jeté l'aiguille. Conservez Mixtard sans l'aiguille attachée, sinon le liquide risque de s'échapper, ce qui peut entraîner un dosage inexact.

Si vous avez pris plus d'insuline que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie). Voir Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.

Si vous oubliez de prendre votre insuline

Si vous oubliez de prendre votre insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé (hyperglycémie). Voir Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous arrêtez de prendre votre insuline

N'arrêtez pas de prendre votre insuline sans en parler à votre médecin, il vous dira ce qu'il y a besoin de faire. Cela pourrait entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie sévère) et une acidocétose. Voir Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Résumé des effets indésirables graves et très fréquents

Un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) est un effet indésirable très fréquent. Il peut survenir chez plus de 1 personne sur 10.

Un faible taux de sucre dans le sang peut survenir si vous :
- Injectez trop d'insuline.
- Mangez trop peu ou sautez un repas.
- Faites plus d'efforts physiques que d'habitude.
- Buvez de l'alcool, voir Mixtard avec de l'alcool à la rubrique 2.

Les signes d'un faible taux de sucre dans le sang sont les suivants : sueurs froides, pâleur et froideur de la peau, maux de tête, rythme cardiaque rapide, nausées, sensation de faim excessive, troubles visuels passagers, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblement, anxiété, confusion, difficultés de concentration.

Un faible taux de sucre dans le sang sévère peut entraîner une perte de connaissance. S'il n'est pas traité, le faible taux de sucre dans le sang sévère et prolongé peut causer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort. Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne ayant appris à le faire vous administre du glucagon. Si on vous injecte du glucagon, vous devrez absorber du glucose ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne répondez pas au traitement par glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas :
- ► Si vous sentez un faible taux de sucre dans le sang arriver, avalez des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruits). Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre, si nécessaire.
- ► Lorsque les signes d'un faible taux de sucre dans le sang ont disparu ou lorsque votre taux de sucre dans le sang s'est stabilisé, continuez votre traitement par l'insuline comme d'habitude.
- ► Si vous vous évanouissez à la suite d'un faible taux de sucre dans le sang, si vous avez eu besoin d'une injection de glucagon ou si vous avez souvent des faibles taux de sucre dans le sang, consultez votre médecin. Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

Dites aux personnes de votre entourage concernées que vous êtes diabétique et quelles en sont les conséquences, comme le risque d'évanouissement (perte de connaissance) dû à un faible taux de sucre dans le sang. Dites aux personnes de votre entourage concernées que si vous vous évanouissez, elles doivent vous allonger sur le côté et appeler immédiatement un médecin. Elles ne doivent rien vous donner à manger ni à boire. Cela pourrait vous étouffer.

Une réaction allergique grave à Mixtard ou à l'un de ses composants (appelée réaction allergique systémique) est un effet indésirable très rare mais qui peut potentiellement menacer la vie. Cela peut survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Consultez immédiatement un médecin :
- Si les signes d'allergie s'étendent à d'autres parties de votre corps.
- Si vous ne vous sentez soudainement pas bien et si vous commencez à transpirer, à être malade (vomissements), si vous avez des difficultés à respirer, un rythme cardiaque rapide, si vous avez des vertiges.
- ► Si vous remarquez un de ces effets, demandez immédiatement un avis médical.

Modifications cutanées au site d'injection : Si vous injectez votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut devenir soit plus mince (lipoatrophie), soit plus épais (lipohypertrophie) (pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée ; la fréquence à

laquelle cela se produit est indéterminée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant des grosseurs, un amincissement ou un épaississement. Changez de site d'injection à chaque fois pour éviter de telles modifications cutanées.

Liste des autres effets indésirables

Effets indésirables peu fréquents
Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 100.

Signes d'allergie : Des réactions allergiques locales (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, gonflement et démangeaisons) au site d'injection peuvent survenir. Généralement, ces réactions disparaissent après quelques semaines de traitement insulinique. Si elles ne disparaissent pas ou si elles s'étendent sur votre corps, parlez-en immédiatement à votre médecin. Voir aussi Une réaction allergique grave ci-dessus.

Rétinopathie diabétique (une maladie des yeux liée au diabète pouvant conduire à une perte de la vue) : Si vous avez une rétinopathie diabétique, une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut aggraver la rétinopathie. Demandez plus d'informations à votre médecin.

Gonflement des articulations : Lorsque vous commencez votre traitement à l'insuline, la rétention d'eau peut provoquer un gonflement de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement. Si ce n'est pas le cas, parlez-en à votre médecin.

Neuropathie douloureuse (douleur liée à une lésion au niveau des nerfs) : Une amélioration très rapide de votre taux de sucre dans le sang peut entraîner une douleur liée aux nerfs. Il s'agit d'une neuropathie douloureuse aiguë qui est habituellement transitoire.

Effets indésirables très rares
Pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 10 000.

Troubles de la vision : Lorsque vous débutez votre traitement à l'insuline, votre vision peut être perturbée, mais ce phénomène est habituellement transitoire.

Déclaration des effets secondaires
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

Effets du diabète

Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie)

Un taux élevé de sucre dans le sang peut survenir si vous :
- N'avez pas injecté suffisamment d'insuline.
- Avez oublié de prendre votre insuline ou si vous avez arrêté de prendre de l'insuline.
- Prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins.
- Avez une infection et/ou de la fièvre.
- Mangez plus que d'habitude.
- Faites moins d'efforts physiques que d'habitude.

Signes annonciateurs d'un taux élevé de sucre dans le sang :
Les signes annonciateurs apparaissent progressivement. Ces symptômes sont les suivants : envie fréquente d'uriner, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, rougeur et sécheresse de la peau, sécheresse de la bouche et odeur fruitée (acétonique) de l'haleine.

Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé :

- ► Si vous ressentez l'un de ces signes : contrôlez votre taux de sucre dans le sang, recherchez si possible la présence de corps cétoniques dans vos urines, puis contactez immédiatement un médecin.
- ► Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose diabétique (accumulation d'acide dans le sang car l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). Si vous ne le soignez pas, il peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

5. Comment conserver Mixtard ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et sur l'emballage de la cartouche après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant ouverture : à conserver au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler.

En cours d'utilisation ou gardé sur soi en réserve : ne pas mettre au réfrigérateur et ne pas congeler. Vous pouvez le garder sur vous et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pour une durée maximale de 6 semaines.

Conservez toujours la cartouche dans l'emballage extérieur quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

Jetez l'aiguille après chaque injection.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Mixtard 50

- La substance active est l'insuline humaine. Mixtard est un mélange contenant 50 % d'insuline humaine soluble et 50 % d'insuline humaine isophane. Chaque ml contient 100 UI d'insuline humaine. Chaque cartouche contient 300 UI d'insuline humaine dans 3 ml de suspension injectable.
- Les autres composants sont le chlorure de zinc, le glycérol, le métacrésol, le phénol, le phosphate disodique dihydraté, l'hydroxyde de sodium, l'acide chlorhydrique, le sulfate de protamine et l'eau pour préparations injectables.

Qu'est-ce que Mixtard et contenu de l'emballage extérieur

Mixtard se présente comme une suspension injectable. Après la remise en suspension, le liquide doit être uniformément blanc et opaque.
Boîtes de 1, 5 ou 10 cartouches de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

La suspension est opaque, blanche et aqueuse.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Danemark

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.