

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Truvelog Mix 30 100 unités/ml, suspension injectable en cartouche
Truvelog Mix 30 100 unités/ml, suspension injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de suspension contient 100 unités d'insuline aspartate* soluble/insuline aspartate* protamine cristallisée dans un rapport de 30/70 (équivalent à 3,5 mg).

Truvelog Mix 30 100 unités/ml, suspension injectable en cartouche

Chaque cartouche contient 3 ml, ce qui équivaut à 300 unités.

Truvelog Mix 30 100 unités/ml, suspension injectable en stylo prérempli

Chaque stylo prérempli contient 3 ml, ce qui équivaut à 300 unités.

Chaque injection de stylo prérempli fournit 1 à 80 unités par paliers d'une (1) unité.

*Produite dans des bactéries *Escherichia coli* à l'aide de la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Truvelog Mix 30 100 unités/ml, suspension injectable en cartouche

Suspension injectable.

Truvelog Mix 30 100 unités/ml, suspension injectable en stylo prérempli

Suspension injectable en stylo prérempli (SoloStar)

La suspension est trouble et blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Truvelog Mix 30 est indiqué dans le traitement du diabète de l'adultes, de l'adolescent et de l'enfant à partir de 10 ans.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline aspartate, est exprimée en unités, alors que la teneur en insuline de l'insuline humaine est exprimée en unités internationales.

La posologie de Truvelog Mix 30 dépend de chaque individu et est déterminée en fonction des besoins du patient. Un contrôle glycémique et un ajustement de la dose d'insuline sont recommandés afin d'obtenir un contrôle glycémique optimal.

Chez les patients diabétiques de type 2, Truvelog Mix 30 peut être administré en monothérapie. Truvelog Mix 30 peut être également administré en association à des antidiabétiques oraux et/ou des agonistes des récepteurs du GLP-1. Pour les patients diabétiques de type 2, la dose initiale de Truvelog Mix 30 recommandée est de 6 unités au petit déjeuner et de 6 unités au dîner (repas du soir). Truvelog Mix 30 peut également être initié en une injection par jour de 12 unités au dîner (repas du soir). Lorsque Truvelog Mix 30 est utilisé en une injection par jour et que la dose atteint 30 unités, il est généralement recommandé de passer à deux injections par jour en répartissant à parts égales la dose du petit-déjeuner et la dose du dîner. Si des épisodes récurrents d'hypoglycémies apparaissent dans la journée avec deux injections par jour de Truvelog Mix 30, la dose du matin pourra être répartie en une dose le matin et une dose à midi (soit 3 injections par jour).

Il est conseillé de suivre les recommandations de titration suivantes pour l'adaptation des doses :

Taux de glucose sanguin préprandial		Adaptation de la dose de Truvelog Mix 30
< 4,4 mmol/l	< 80 mg/dl	-2 unités
4,4 – 6,1 mmol/l	80 – 110 mg/dl	0
6,2 – 7,8 mmol/l	111 – 140 mg/dl	+2 unités
7,9 – 10 mmol/l	141 – 180 mg/dl	+4 unités
> 10 mmol/l	> 180 mg/dl	+6 unités

La glycémie préprandiale la plus basse des trois derniers jours doit être prise en compte. La dose ne doit pas être augmentée s'il y a eu un épisode hypoglycémique lors de ces trois derniers jours. L'adaptation des doses peut être réalisée une fois par semaine jusqu'à ce que l'objectif d'HbA_{1c} soit atteint. Les glycémies mesurées avant le repas doivent être utilisées pour adapter la dose précédente.

Chez les patients diabétiques de type 2, une réduction de dose de 20 % est recommandée pour les patients ayant un taux d'HbA_{1c} inférieur à 8 % lorsqu'un agoniste des récepteurs du GLP-1 est ajouté à Truvelog Mix 30 afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. Pour les patients ayant un taux d'HbA_{1c} supérieur à 8 %, une réduction de la dose est à envisager. La dose doit ensuite être ajustée individuellement.

Chez les patients diabétiques de type 1, les besoins individuels en insuline se situent généralement entre 0,5 et 1,0 unité/kg/jour. Ces besoins peuvent être couverts en partie ou en totalité par Truvelog Mix 30.

Un ajustement de la dose peut s'avérer nécessaire si les patients pratiquent une activité physique accrue, modifient leur régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

En remplacement d'autres médicaments à base d'insuline

Lorsqu'un patient passe d'un schéma thérapeutique avec une autre insuline pré-mélangée ayant le même ratio que Truvelog Mix 30 à ce dernier, le remplacement de l'insuline doit se faire sur la base d'une unité pour une unité (1:1) (aucune conversion nécessaire) sous une surveillance médicale stricte avec une titration dépendant des besoins individuels du patient (voir les recommandations de titration dans le tableau ci-dessus).

Une surveillance étroite de la glycémie est recommandée au moment du changement de traitement et lors des premières semaines qui suivent (voir rubrique 4.4).

Populations particulières

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Truvelog Mix 30 peut être utilisé chez les personnes âgées ; cependant, l'expérience de l'utilisation de Truvelog Mix 30 en association avec les antidiabétiques oraux chez les patients âgés de plus de 75 ans est limitée.

Chez les personnes âgées, le contrôle glycémique doit être intensifié et la dose d'insuline asparte ajustée de façon individuelle.

Insuffisance rénale

L'insuffisance rénale peut réduire les besoins du patient en insuline.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, le contrôle glycémique doit être intensifié et la dose d'insuline asparte ajustée de façon individuelle.

Insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique peut réduire les besoins en insuline du patient.

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, le contrôle glycémique doit être intensifié et la dose d'insuline asparte ajustée de façon individuelle.

Population pédiatrique

Truvelog Mix 30 peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de 10 ans lorsque l'insuline prémélangée est préférée. L'expérience clinique avec Truvelog Mix 30 chez les enfants âgés de 6 à 9 ans est limitée (voir rubrique 5.1).

Aucune donnée n'est disponible avec Truvelog Mix 30 chez les enfants de moins de 6 ans.

Mode d'administration

Truvelog Mix 30 est une suspension biphasique de l'analogue de l'insuline, l'insuline asparte. La suspension contient de l'insuline asparte à action rapide et à action intermédiaire dans un rapport de 30/70.

Truvelog Mix 30 doit être administré par voie sous-cutanée **uniquement**.

Avant chaque injection de Truvelog Mix 30, l'insuline doit être mélangée en faisant rouler le stylo injecteur et en l'agitant jusqu'à ce que le liquide apparaisse uniformément blanc et trouble.

Truvelog Mix 30 doit être administré par voie sous-cutanée au niveau de la cuisse ou de la paroi abdominale. Si besoin, la région fessière ou deltoïde peut être utilisée. Une rotation des sites d'injection au sein d'une même région devra toujours être effectuée afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'influence des différents sites d'injection sur l'absorption de Truvelog Mix 30 n'a pas été étudiée. La durée d'action variera en fonction de la dose, du site d'injection, du débit sanguin, de la température et de l'intensité de l'activité physique.

Truvelog Mix 30 a un délai d'action plus rapide que l'insuline humaine biphasique et doit généralement être administré immédiatement avant un repas. Si nécessaire, Truvelog Mix 30 peut être injecté peu après un repas.

Truvelog Mix 30 ne doit pas être injecté par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. L'administration intramusculaire doit être évitée. Truvelog Mix 30 ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline.

Truvelog Mix 30 100 unités/ml, suspension injectable en cartouche

Les cartouches Truvelog Mix 30 conviennent uniquement aux injections sous-cutanées faites avec un stylo réutilisable (voir rubrique 4.4). Les cartouches Truvelog Mix 30 sont conçues pour être utilisées avec les stylos suivants (voir rubrique 6.6) :

- AllStar et AllStar PRO, qui délivrent 1 à 80 unités d'insuline asparte par injection par paliers d'une unité.

Truvelog Mix 30 100 unités/ml, suspension injectable en stylo prérempli

Truvelog Mix 30 en stylo prérempli n'est adapté qu'aux injections sous-cutanées. Si le produit doit être administré à l'aide d'une seringue, un autre médicament à base d'insuline se trouvant dans un flacon devra être utilisé (voir rubrique 4.4). Truvelog Mix 30 en stylo prérempli délivre 1 à 80 unités d'insuline asparte par injection par incréments d'une (1) unité.

Les patients doivent vérifier visuellement les unités numérotées sur le compteur de doses du stylo. Par conséquent, les patients qui s'auto-injectent le médicament doivent être en mesure de lire le compteur de doses sur le stylo. Les patients aveugles ou ayant une mauvaise vision doivent se voir signaler de toujours demander de l'aide à une autre personne qui, elle, a une bonne vision et est formée à l'utilisation du dispositif à insuline.

Pour des instructions détaillées, veuillez-vous référer à la notice.

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

Traçabilité

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

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 sur une période de plusieurs heures ou jours. Ces symptômes incluent la soif, l'augmentation de la fréquence des mictions, les nausées, les vomissements, la somnolence, les rougeurs et la sécheresse de la peau, la sécheresse de la bouche, la perte d'appétit ainsi qu'une odeur acétonique de l'haleine. Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent conduire à une acidocétose diabétique potentiellement létale.

Hypoglycémie

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

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins du patient. En cas d'hypoglycémie ou si une hypoglycémie est suspectée, Truvelog Mix 30 ne doit pas être injecté.

Après stabilisation de la glycémie du patient, un ajustement de la dose doit être envisagé (voir rubriques 4.2, 4.8 et 4.9).

Par rapport à l'insuline humaine biphasique, Truvelog Mix 30 peut avoir un effet plus important sur la baisse du glucose jusqu'à 6 heures après l'injection. Ceci devra être éventuellement compensé chez chaque patient par un ajustement de la dose d'insuline et/ou par la prise de nourriture.

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.

Un contrôle glycémique plus rigoureux peut augmenter le risque d'épisodes hypoglycémiques et nécessite donc une attention particulière lors de l'intensification de la dose, comme indiqué à la rubrique 4.2.

Comme Truvelog Mix 30 doit être administré immédiatement avant ou après un repas, il faudra tenir compte de son délai d'action rapide chez les patients atteints de maladies concomitantes ou prenant un traitement susceptible de retarder l'absorption de la nourriture.

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

Lorsque les patients passent d'un type d'insuline à un autre, les symptômes précurseurs d'hypoglycémie peuvent changer ou devenir moins prononcés que ceux ressentis avec leur insuline précédente.

En remplacement d'autres médicaments à base d'insuline

Le changement de type ou de marque d'insuline doit se faire sous stricte surveillance médicale. Les changements de concentration, de marque (fabricant), de type, d'origine (insuline animale, humaine ou analogue de l'insuline humaine) et/ou de méthode de fabrication (ADN recombinant versus insuline d'origine animale) peuvent nécessiter un changement de dose. Les patients qui passent à Truvelog Mix 30 en remplacement d'un autre type d'insuline pourront nécessiter une augmentation du nombre d'injections quotidiennes ou un changement de dose par rapport à leurs insulines habituelles. Si un ajustement de la dose s'avère nécessaire, il pourra être effectué dès la première injection ou au cours des premières semaines ou des premiers mois.

Réactions au site d'injection

Comme avec tout traitement par insuline, des réactions au site d'injection peuvent survenir, se traduisant par une douleur, une rougeur, une urticaire, une inflammation, une ecchymose, une tuméfaction et un prurit. Une rotation continue des sites d'injections dans une région donnée diminue le risque de développer ces réactions. Les 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 l'administration du Truvelog Mix 30.

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 glycémique après des injections d'insuline au niveau des sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. Une surveillance de la glycémie est recommandée après le changement du site d'injection d'une zone affectée vers une zone non affectée, et il peut être envisagé d'ajuster la dose des médicaments antidiabétiques.

Association de Truvelog Mix 30 avec la pioglitazone

Des cas d'insuffisances cardiaques 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. Ce risque doit être pris en compte si un traitement par l'association de pioglitazone et de Truvelog Mix 30 est envisagé. Si une telle association est instaurée, les patients doivent être surveillés afin de déceler des signes et symptômes d'insuffisance cardiaque, de gain de poids et d'œdème. La pioglitazone doit être arrêtée si une aggravation des symptômes de l'insuffisance cardiaque survient.

Prévention des confusions accidentelles/erreurs médicamenteuses

Les patients doivent être informés de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre Truvelog Mix 30 et les autres insulines.

Anticorps anti-insuline

L'administration d'insuline peut provoquer la formation d'anticorps anti-insuline. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps anti-insuline peut nécessiter un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie.

Déplacements

Avant de voyager dans des zones avec des fuseaux horaires différents, le patient doit demander l'avis du médecin, dans la mesure où il devra éventuellement prendre son insuline et ses repas à des horaires différents.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interaction 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 du patient en insuline :

Antidiabétiques oraux, agonistes des récepteurs du GLP-1, 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 du patient en insuline :

Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.

Les bêta-bloquants peuvent masquer les symptômes de l'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

L'expérience clinique avec Truvelog Mix 30 pendant la grossesse est limitée.

Les études sur la reproduction animale n'ont pas mis en évidence de différences entre l'insuline asparte et l'insuline humaine en termes d'embryotoxicité et de tératogénicité.

Chez la femme enceinte diabétique, il est généralement 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 rapidement au niveau antérieur à la grossesse.

Allaitement

L'administration de Truvelog Mix 30 pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction. L'insulinothérapie de la mère allaitante ne présente aucun risque pour le bébé. Il peut cependant être nécessaire d'adapter la dose de Truvelog Mix 30.

Fertilité

Les études de reproduction animale n'ont pas révélé de différences entre l'insuline asparte et l'insuline humaine sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

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 altérés en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés s'avèrent particulièrement importantes (par exemple, conduire une voiture ou utiliser des machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Ceci est particulièrement important chez les personnes peu ou mal familiarisées avec les signes avant-coureurs d'hypoglycémie ou qui présentent fréquemment des épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines doit être évaluée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables observées chez les patients traités par Truvelog Mix 30 sont principalement dues à l'action pharmacologique de l'insuline asparte.

La réaction indésirable la plus fréquemment rapportée lors du traitement est l'hypoglycémie. La fréquence des hypoglycémies varie selon la population de patients, les doses utilisées et le niveau de contrôle glycémique (voir rubrique 4.8 Description de certaines réactions indésirables).

Au début du traitement par insuline, des anomalies de réfraction, des œdèmes et des réactions au site d'injection (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, tuméfaction et prurit au niveau du 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 temporaire de la rétinopathie diabétique, tandis qu'une amélioration à long terme du contrôle glycémique diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

Liste tabulée des réactions indésirables

Les réactions indésirables répertoriées ci-dessous proviennent de données des essais cliniques et sont regroupées par classe de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

*Voir Description de certaines réactions indésirables

†Réaction indésirable provenant de données après commercialisation.

Description de certaines réactions indésirables

Réactions anaphylactiques

La survenue de réactions d'hypersensibilité généralisées (incluant rash cutané généralisé, prurit, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème angioneurotique, difficultés respiratoires, palpitations et diminution de la pression artérielle) est très rare, mais peut potentiellement mettre en jeu le pronostic vital.

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est la réaction indésirable la plus fréquemment rapportée. Elle peut survenir si la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins en insuline. Une hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions ainsi qu'une altération transitoire ou définitive de la fonction cérébrale, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent généralement de manière soudaine. Ils peuvent inclure des sueurs froides, une pâleur et froideur cutanées, de la fatigue, de la nervosité ou des tremblements, de l'anxiété, une asthénie ou une faiblesse inhabituelle, une confusion, des difficultés de concentration, une somnolence, une sensation de faim excessive, des troubles visuels, des céphalées, des nausées et des palpitations.

Lors des essais cliniques, la fréquence des hypoglycémies a varié selon la population de patients, des doses utilisées et du niveau du contrôle glycémique. Pendant les essais cliniques, le taux global d'hypoglycémie n'a pas été différent entre les patients traités par insuline aspartate et ceux traités par insuline humaine.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Une lipodystrophie (incluant lipohypertrophie et lipoatrophie) et une amyloïdose cutanée peuvent survenir au site d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone d'injection donnée peut aider à réduire ou à prévenir 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 réactions indésirables observées 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 réactions indésirables observés chez les personnes âgées et chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique 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

Il n'existe pas de définition spécifique du surdosage en insuline. Cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives, si des doses trop élevées 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. Il est donc conseillé aux patients diabétiques d'avoir toujours sur eux des aliments sucrés.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère avec perte de connaissance peuvent être traités en administrant du glucagon (0,5 à 1 mg) par voie intramusculaire ou sous-cutanée par une personne formée ou par administration intraveineuse de glucose par des médecins ou d'autres membres du personnel de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans les 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Lorsque le patient reprend 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, combinaison d'un analogue à action intermédiaire ou lente et d'un analogue à action rapide, Code ATC : A10AD05

Truvelog Mix 30 est un médicament biosimilaire. Des informations détaillées sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Mécanisme d'action et effets pharmacodynamiques

Truvelog Mix 30 est une suspension biphasique composée de 30 % d'insuline asparte soluble (analogue de l'insuline humaine à action rapide) et de 70 % d'insuline asparte protamine cristallisée (analogue de l'insuline humaine à action intermédiaire).

L'effet hypoglycémiant de l'insuline asparte 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.

Truvelog Mix 30 est une insuline biphasique qui contient 30 % d'insuline asparte soluble. Grâce à son délai d'action rapide, on peut l'administrer plus près d'un repas (entre zéro et 10 minutes de celui-ci) que l'insuline humaine soluble. La phase cristalline (70 %) est constituée d'insuline asparte protamine cristallisée, dont le profil d'activité est similaire à celui de l'insuline NPH humaine.

Lorsque Truvelog Mix 30 est injecté par voie sous-cutanée, le début d'action se produit dans les 10 à 20 minutes suivant l'injection. L'effet maximal est exercé entre 1 et 4 heures après l'injection. La durée d'action est de 24 heures au maximum (Figure 1).

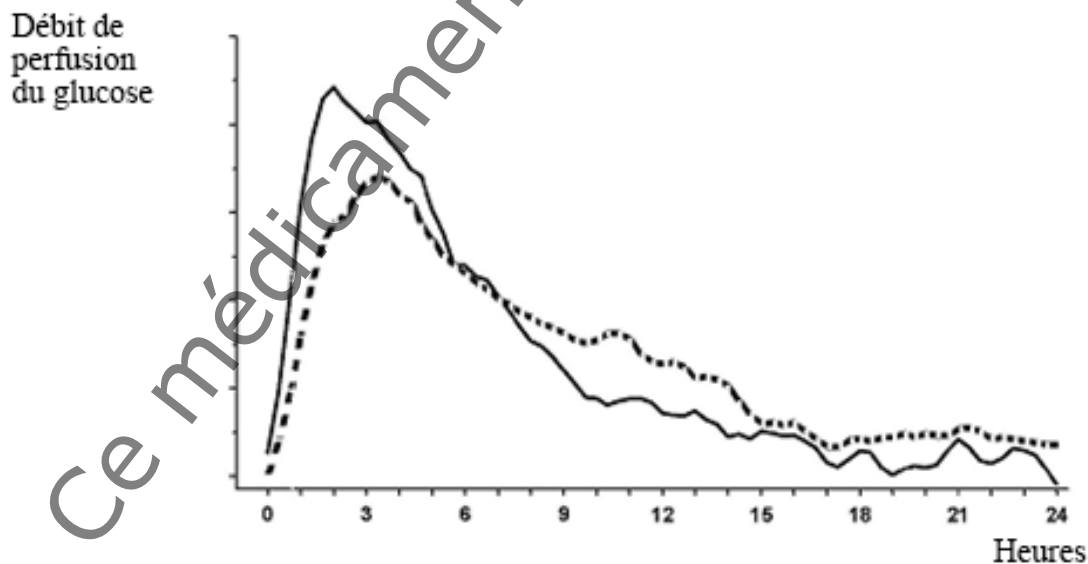


Figure 1 : Profil d'activité de l'insuline asparte Mix 30 (—) et de l'insuline humaine biphasique 30 (---) chez des sujets sains.

Efficacité et sécurité cliniques

Lors d'un essai de 3 mois chez des patients atteints de diabète de type 1 et de type 2, l'insuline asparte Mix 30 a montré un contrôle égal de l'hémoglobine glycosylée similaire à celui associé au traitement par l'insuline humaine biphasique 30. En termes molaires, l'insuline asparte est équipotente à

l'insuline humaine. L'administration d'insuline aspartate Mix 30 avant le petit-déjeuner et le dîner a permis d'obtenir une glycémie post prandiale plus basse en comparaison de l'insuline humaine biphasique 30 après les deux repas (petit déjeuner et dîner).

Une méta-analyse incluant neuf études menées chez des patients diabétiques de type 1 et de type 2 a montré que la glycémie à jeun était plus élevée chez les patients traités par insuline aspartate Mix 30 que chez les patients traités par insuline humaine biphasique 30.

Dans une étude, 341 patients atteints de diabète de type 2 ont été randomisés entre un traitement à l'insuline aspartate Mix 30, seul ou en association avec la metformine, ou un traitement à la metformine associé à un sulfamide hypoglycémiant. Le critère primaire d'efficacité, c'est-à-dire le taux d'HbA_{1c} après 16 semaines de traitement, ne différait pas entre les patients sous insuline aspartate Mix 30 associée à la metformine et les patients sous metformine en association à un sulfamide hypoglycémiant. Dans cet essai, 57 % des patients présentaient un taux d'HbA_{1c} de départ supérieur à 9 % ; chez ces patients, le traitement par l'insuline aspartate Mix 30 en association avec la metformine a permis d'obtenir un taux d'HbA_{1c} significativement plus faible que celui obtenu par la metformine en association à un sulfamide hypoglycémiant.

Dans une étude, des patients diabétiques de type 2, insuffisamment contrôlés sous antidiabétiques oraux seuls, ont été randomisés pour recevoir un traitement par insuline aspartate Mix 30 deux fois par jour (117 patients) ou par insuline glargine une fois par jour (116 patients). Après 28 semaines de traitement correspondant aux recommandations de doses décrites dans la rubrique 4.2, la réduction moyenne d'HbA_{1c} était de 2,8 % avec l'insuline aspartate Mix 30 (moyenne d'HbA_{1c} à l'inclusion : 9,7 %). Avec l'insuline aspartate Mix 30, 66 % et 42 % des patients ont atteint des taux d'HbA_{1c} inférieurs à 7 % et 6,5 %, respectivement, et la moyenne des glycémies à jeun a diminué d'environ 7 mmol/l (de 14,0 mmol/l à l'inclusion à 7,1 mmol/l).

Une méta-analyse réalisée chez des patients diabétiques de type 2 a montré qu'insuline aspartate Mix 30, en comparaison à l'insuline humaine biphasique 30, diminuait le risque global de survenue d'épisodes hypoglycémiques nocturnes ainsi que les hypoglycémies majeures. Le risque global d'épisodes hypoglycémiques diurnes était augmenté chez les patients traités par insuline aspartate Mix 30.

Population pédiatrique

Un essai clinique de 16 semaines comparant le contrôle glycémique post-prandial sous insuline aspartate Mix 30 administré lors des repas versus insuline humaine/insuline humaine biphasique 30 administré lors des repas et insuline NPH au coucher a été réalisé chez 167 patients âgés de 10 ans à 18 ans. Les taux moyens d'HbA_{1c} sont restés similaires tout au long de l'essai dans les deux groupes de traitement, et il n'y a pas eu de différence du taux d'hypoglycémie avec l'insuline aspartate Mix 30 ou l'insuline humaine biphasique 30.

Dans un essai clinique en double aveugle et en cross over (12 semaines de chaque traitement), mené sur une population plus restreinte (54 patients) et plus jeune (tranche d'âge : 6 à 12 ans), le taux d'épisodes hypoglycémiques et l'augmentation de la glycémie postprandiale étaient significativement plus faibles avec l'insuline aspartate Mix 30 qu'avec l'insuline humaine biphasique 30. L'HbA_{1c} finale était significativement plus basse dans le groupe traité par insuline humaine biphasique 30 que dans le groupe traité par insuline aspartate Mix 30.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption, distribution et élimination

La substitution de l'acide aminé proline par l'acide aspartique en position B28 de l'insuline aspartate réduit la tendance à la formation d'hexamères, comme cela a été observé avec l'insuline humaine soluble. L'insuline aspartate de la phase soluble de Truvelog Mix 30 comprend 30 % de l'insuline

totale ; elle est absorbée plus rapidement à partir du tissu sous-cutané que la fraction soluble de l'insuline humaine biphasique. Les 70 % restants sont constitués d'insuline asparte protamine cristallisée sous forme de cristaux ; dont le profil d'absorption prolongée est similaire à celui de l'insuline humaine NPH.

La concentration maximale d'insuline sérique est en moyenne 50 % plus élevée avec l'insuline asparte Mix 30 qu'avec l'insuline humaine biphasique 30. Le temps d'apparition de la concentration maximale correspond en moyenne à la moitié de celui de l'insuline humaine biphasique 30. Chez les volontaires sains, une concentration sérique maximale moyenne de 140 ± 32 pmol/l a été atteinte 60 minutes environ après une injection sous-cutanée de 0,20 unité/kg de poids corporel. La demi-vie moyenne ($t_{1/2}$) de l'insuline asparte Mix 30, qui reflète la vitesse d'absorption de la fraction liée à la protamine, était d'environ 8 à 9 heures. Le retour aux concentrations sériques de départ s'est fait en 15 à 18 heures après injection sous-cutanée de la dose. Chez les patients diabétiques de type 2, la concentration maximale a été atteinte environ 95 minutes après injection de la dose, et des concentrations bien supérieures à zéro ont été mesurées pendant au moins 14 heures après l'administration.

Populations particulières

La pharmacocinétique de l'insuline asparte Mix 30 n'a été étudiée ni chez les personnes âgées, ni chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique

Les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline asparte Mix 30 n'ont pas été étudiées chez les enfants ou les adolescents. Cependant, les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de l'insuline asparte soluble ont été étudiées chez des enfants (6–12 ans) et des adolescents (13–17 ans) atteints de diabète de type 1. L'insuline asparte a été rapidement absorbée dans les deux groupes d'âge avec un t_{max} similaire à celui des adultes. Cependant, une variation de C_{max} a été observée en fonction de l'âge, soulignant l'importance de l'ajustement individuel des doses d'insuline asparte.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Dans des tests *in vitro*, évaluant à la fois la liaison aux sites des récepteurs de l'insuline et de l'IGF-1 et les effets sur la croissance cellulaire, l'insuline asparte s'est comportée de façon très similaire à l'insuline humaine. Des études démontrent également que la dissociation de la liaison de l'insuline asparte sur le récepteur de l'insuline était équivalente à celle de l'insuline humaine.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

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

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

Avant ouverture pour la première utilisation

2 ans.

Après la première utilisation

4 semaines.

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C. Ne pas réfrigérer. Ne pas congeler.

Conserver le capuchon sur le stylo afin de le protéger de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

Truvelog Mix 30 100 unités/ml, suspension injectable en cartouche

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Truvelog Mix 30 100 unités/ml, suspension injectable en stylo prérempli

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation après la première utilisation du médicament, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Truvelog Mix 30 100 unités/ml, suspension injectable en cartouche

Cartouche en verre incolore de type 1 avec un piston gris (caoutchouc bromobutyle) et un capuchon à bride (aluminium) avec un disque d'étanchéité (caoutchouc laminé d'isoprène et de bromobutyle). Chaque cartouche contient 3 ml de suspension. La cartouche contient des billes en acier afin de faciliter la remise en suspension.

Présentations : 5 ou 10 cartouches. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Truvelog Mix 30 100 unités/ml, suspension injectable en stylo prérempli

Cartouche en verre incolore de type 1 avec un piston gris (caoutchouc bromobutyle) et un capuchon à collerette (aluminium) avec un disque d'étanchéité (caoutchouc isoprène laminé et bromobutyle) scellé dans un stylo injecteur jetable (SoloStar). La cartouche contient des billes en acier afin de faciliter la remise en suspension.

Chaque stylo prérempli contient 3 ml de suspension.

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

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Après avoir sorti Truvelog Mix 30 du réfrigérateur, il est recommandé de laisser Truvelog Mix 30 atteindre la température ambiante pendant 1 à 2 heures avant de remettre l'insuline en suspension, comme indiqué pour la première utilisation. Ce médicament ne doit pas être utilisé, si le liquide remis en suspension ne présente pas un aspect blanc et trouble uniforme. Il est recommandé d'insister auprès du patient sur la nécessité de remettre en suspension le Truvelog Mix 30 immédiatement avant utilisation. Si Truvelog Mix 30 a été congelé, il ne doit pas être utilisé.

Utilisez toujours une nouvelle aiguille pour chaque injection.

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

Truvelog Mix 30 100 unités/ml, suspension injectable en cartouche

Pour éviter une éventuelle transmission de la maladie, chaque cartouche doit être utilisée par un seul patient, et ce, même en cas de remplacement de l'aiguille du dispositif d'administration.

Les cartouches Truvelog Mix 30 doivent être utilisées avec les stylos AllStar ou AllStar PRO conformément aux recommandations (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Pour charger la cartouche, fixer l'aiguille et administrer l'injection d'insuline, les instructions du fabricant fournies avec chaque stylo individuel doivent être suivies.

Le stylo contenant la cartouche insérée ne doit pas être gardé avec l'aiguille fixée.

La cartouche ne doit pas être rechargée.

Truvelog Mix 30 100 unités/ml, suspension injectable en stylo prérempli

Pour éviter une éventuelle transmission de la maladie, chaque stylo doit être utilisé par un seul patient, et ce même en cas de remplacement de l'aiguille du dispositif d'administration.

Le stylo prérempli ne doit pas être gardé avec l'aiguille attachée.

Les aiguilles ne sont pas fournies avec le stylo.

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1639/001
EU/1/22/1639/002
EU/1/22/1639/003
EU/1/22/1639/004
EU/1/22/1639/005

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

Date de première autorisation : 25 Avril 2022

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>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

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

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Höchst
65926 Francfort-sur-le-Main
Allemagne

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Brüningstrasse 50
Industriepark Höchst
65926 Francfort-sur-le-Main
Allemagne

Sanofi-Aventis Private Co. Ltd.,
Budapest Logistics and Distribution Platform
Bdg. DC5, Campona utca 1.,
Budapest, 1225, Hongrie

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 PSURs 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.

Ce médicament n'est plus autorisé

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (CARTOUCHE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Truvelog Mix 30 100 unités/ml suspension injectable en cartouche
30 % d'insuline aspartate soluble et de 70 % d'insuline aspartate protamine cristallisée.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une suspension d'un millilitre contient 100 unités d'insuline aspartate soluble/insuline aspartate protamine cristallisée dans un rapport de 30/70 (soit 3,5 mg).
Chaque cartouche contient 3 ml, soit l'équivalent de 300 unités.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : glycérol, phénol, métacrésol, chlorure de zinc, phosphate disodique heptahydraté, chlorure de sodium, sulfate de protamine, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable

5 x 3 ml, cartouches

10 x 3 ml, cartouches

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Utilisez les cartouches uniquement avec les stylos : AllStar, AllStar PRO.
Ces stylos ne sont pas tous commercialisés dans votre pays.

Lire la notice avant utilisation.

Voie sous-cutanée

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. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension selon les instructions.

N'utiliser la remise en suspension que si elle apparaît uniformément blanche et trouble.

À usage unique pour chaque patient.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant la première utilisation :

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après la première utilisation :

Conserver à une température en dessous de 30 °C pendant 4 semaines maximum.

Ne pas mettre au réfrigérateur.

Garder le capuchon du stylo 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**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1639/004 5 cartouches

EU/1/22/1639/005 10 cartouches

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Truvelog Mix 30

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

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE (CARTOUCHE)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Truvelog Mix 30 100 unités/ml suspension injectable
30 % d'insuline asparte soluble et de 70 % d'insuline asparte protamine cristallisée.
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Remettre en suspension selon les instructions.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (STYLO PREREMPLI. SoloStar)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Truvelog Mix 30 SoloStar 100 unités/ml, suspension injectable en stylo prérempli
30 % d'insuline aspartate soluble et de 70 % d'insuline aspartate protamine cristallisée.

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Une suspension d'un millilitre contient 100 unités d'insuline aspartate soluble/insuline aspartate protamine cristallisée dans un rapport de 30/70 (soit 3,5 mg).
Chaque stylo contient 3 ml, soit l'équivalent de 300 unités.
Chaque injection fournit 1 à 80 unités par paliers d'une unité.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : glycérol, phénol, métacrésol, chlorure de zinc, phosphate disodique heptahydraté, chlorure de sodium, sulfate de protamine, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Suspension injectable en stylo prérempli (SoloStar)

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

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Ouvrir ici
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

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. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Remettre en suspension selon les instructions.
N'utiliser la remise en suspension que si elle apparaît uniformément blanche et trouble.
Toujours utiliser une nouvelle aiguille pour chaque injection.
À usage unique pour chaque patient.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Avant la première utilisation :

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après la première utilisation :

Conserver à une température en dessous de 30 °C pendant 4 semaines maximum.

Ne pas mettre au réfrigérateur.

Garder le capuchon du stylo 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**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
France

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/22/1639/001 1 stylo pré-rempli
EU/1/22/1639/002 5 stylos pré-remplis
EU/1/22/1639/003 10 stylos pré-remplis

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Truvelog Mix 30 SoloStar

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

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ETIQUETTE STYLO (Stylo prérempli)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Truvelog Mix 30 100 unités/ml suspension injectable
30 % d'insuline asparte soluble et de 70 % d'insuline asparte protamine cristallisée.
Voie sous-cutanée

2. MODE D'ADMINISTRATION

Remettre en suspension selon les instructions.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRE

SoloStar

Ce médicament n'est plus autorisé

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Truvelog Mix 30 100 unités/ml suspension injectable en cartouche

30 % d'insuline asparte soluble et de 70 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez 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 infirmier/ère ou votre pharmacien.
- 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 infirmier/ère ou votre pharmacien. 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 Truvelog Mix 30 et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Truvelog Mix 30
3. Comment utiliser Truvelog Mix 30 ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Truvelog Mix 30 ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Truvelog Mix 30 et dans quels cas est-il utilisé

Truvelog Mix 30 est une insuline moderne (analogue de l'insuline) avec une action rapide et une action intermédiaire, dans le rapport de 30/70. Les insulines modernes sont des versions améliorées de l'insuline humaine.

Truvelog Mix 30 est utilisé pour diminuer le taux élevé de sucre dans le sang chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 10 ans 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.

Truvelog Mix 30 commence à faire baisser votre taux de sucre dans le sang 10 à 20 minutes après l'injection, son effet maximum apparaît 1 à 4 heures après l'injection, et l'effet dure jusqu'à 24 heures.

Dans le traitement du diabète sucré de type 2, Truvelog Mix 30 peut être utilisé en association avec des antidiabétiques oraux et/ou injectables.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Truvelog Mix 30

N'utilisez jamais Truvelog Mix 30

- Si vous êtes allergique à l'insuline asparte ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (voir rubrique 6).
- Si vous suspectez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) imminente, voir a) 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(e), endommagé(e) ou écrasé(e).

- Si celle-ci n'a pas été conservée correctement ou si elle a été congelée, voir la section 5, Comment conserver Truvelog Mix 30.
- Si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément trouble et blanche.
- Si après une remise en suspension, des grumeaux sont présents ou si des particules solides et blanches restent collées au fond ou sur la paroi de la cartouche.

Si vous êtes concernés par une de ces situations, n'utilisez pas Truvelog Mix 30. Demandez conseil à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

Avant d'utiliser Truvelog Mix 30

- Vérifiez l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit du bon type d'insuline.
- Vérifiez toujours la cartouche, y compris le piston en caoutchouc à l'extrémité de la cartouche. Ne pas l'utiliser en cas de dommage. Si vous pensez que la cartouche est endommagée, rapportez-la à votre fournisseur. Consultez le manuel de votre stylo pour obtenir des instructions supplémentaires.
- Utilisez toujours une aiguille neuve pour chaque injection afin d'éviter toute contamination.
- Les aiguilles et les cartouches de Truvelog Mix 30 ne doivent pas être partagées.
- Truvelog Mix 30 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

Notez le nom de marque (« Truvelog Mix 30 ») et le numéro du lot (inclus sur les emballages extérieurs et les étiquettes de chaque cartouche) du médicament que vous utilisez et fournissez ces informations lorsque vous signalez des effets indésirables.

Certaines affections 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'exercice que d'habitude ou si vous voulez modifier votre régime alimentaire habituel, car cela 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 à l'étranger, les décalages horaires entre pays peuvent modifier vos besoins en insuline et les horaires de vos injections.

Modifications cutanées au niveau du site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir les modifications du tissu adipeux sous la peau, tel qu'un épaissement, un amincissement ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaissement (voir rubrique 3, Comment utiliser Truvelog Mix 30). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans 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.

Enfants et adolescents

- Truvelog Mix 30 peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de 10 ans.
- L'expérience avec Truvelog Mix 30 chez les enfants âgés de 6 à 9 ans est limitée.
- Aucune donnée n'est disponible avec Truvelog Mix 30 chez les enfants de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Truvelog Mix 30

Informez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien 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. Vous trouverez ci-dessous la liste des principaux médicaments susceptibles d'affecter votre traitement par insuline.

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

- D'autres médicaments pour le traitement du diabète ;
- Des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression) ;
- Des bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle) ;
- Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour traiter certaines affections cardiaques ou l'hypertension artérielle) ;
- Des salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire diminuer la fièvre) ;
- Des stéroïdes anabolisants (comme la testostérone) ;
- Des sulfamides (utilisés pour traiter les infections).

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

- Des contraceptifs oraux (pilules contraceptives) ;
- Des thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou la rétention excessive de liquide) ;
- Des glucocorticoïdes (comme la « cortisone » utilisée pour traiter l'inflammation) ;
- Des hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïdienne) ;
- Des sympathomimétiques (comme l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol ou la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme) ;
- Des hormones de croissance (médicaments stimulant la croissance du squelette et la croissance somatique, et agissant sur les processus métaboliques du corps) ;
- Du 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 bêta-bloquants (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 pour le traitement du diabète de type 2)

Certains patients atteints d'un diabète de type 2 ancien, atteints de 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, votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

Truvelog Mix 30 et 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. Une surveillance attentive est recommandée.

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. L'expérience clinique de l'insuline asparte pendant la grossesse est limitée. 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 Truvelog Mix 30 pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.

Demandez conseil à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien avant de prendre tout 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 ou manœuvrer des machines. Rappelez-vous que vous pouvez mettre votre vie ou celle des autres en danger.

Truvelog Mix 30 contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Truvelog Mix 30 ?

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, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute.

Truvelog Mix 30 est généralement administré immédiatement avant le repas. Prenez un repas ou une collation dans les 10 minutes qui suivent l'injection pour éviter une hypoglycémie. Si nécessaire, Truvelog Mix 30 peut être administré immédiatement après le repas. Pour plus d'informations, voir la rubrique Comment et où injecter, ci-dessous.

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.

Lorsque Truvelog Mix 30 est utilisé en association avec des antidiabétiques oraux et/ou injectables, votre médecin devra peut-être ajuster votre dose.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Truvelog Mix 30 peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de 10 ans lorsque l'insuline prémélangée est préférée. Il existe des données cliniques limitées chez les enfants âgés de 6 à 9 ans. Aucune donnée n'est disponible avec Truvelog Mix 30 chez les enfants de moins de 6 ans.

Utilisation dans des groupes de patients particuliers

Si vous avez une fonction rénale ou hépatique diminuée, ou si vous avez plus de 65 ans, vous devez vérifier 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 ?

Truvelog Mix 30 est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). N'injectez jamais votre insuline directement dans une veine (voie intraveineuse) ou dans un muscle (voie intramusculaire). Truvelog Mix 30 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 le site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez. Ceci permettra de réduire le risque de développer des épaissements ou des amincissements de la peau (voir rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels). Les meilleurs endroits pour réaliser votre injection sont : le ventre (abdomen) ; les fesses ; le dessus des cuisses ou le haut des bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez dans le ventre. Vous devez toujours contrôler

régulièrement votre taux de sucre dans le sang.

- Ne pas remplir la cartouche.
- Les cartouches Truvelog Mix 30 doivent être utilisées uniquement avec les stylos suivants :
 - AllStar et AllStar PRO qui délivrent des doses par paliers d'une unité.
- Si vous êtes traité(e) par Truvelog Mix 30 en cartouche utilisant AllStar ou AllStar PRO et une autre en cartouche utilisant également AllStar ou AllStar PRO, vous devez utiliser deux systèmes d'administration, un pour chaque type d'insuline.
- Vous devez disposer en permanence d'une autre cartouche si vous endommagez ou perdez celle en cours d'utilisation.

Remise en suspension du Truvelog Mix 30

Vérifier toujours qu'il reste assez d'insuline dans la cartouche afin de garantir une remise en suspension homogène. S'il ne reste pas assez d'insuline, utilisez une cartouche neuve. Consultez la notice d'utilisation de votre stylo pour plus d'information.

Chaque fois que vous utilisez une nouvelle cartouche de Truvelog Mix 30 (avant d'insérer la cartouche dans le système d'administration d'insuline),

- Conservez la cartouche à température ambiante pendant 1 ou 2 heures avant de l'insérer dans le stylo.
- Il est préférable de mélanger en inclinant doucement la cartouche ou le stylo (avec la cartouche) d'avant en arrière au moins 10 fois.
- Pour faciliter le mélange, trois minuscules billes métalliques sont présentes dans la cartouche.
- Après mélange, la suspension doit avoir un aspect trouble et blanc uniforme. Elle ne doit pas être utilisée si elle reste transparente ou si, par exemple, des grumeaux, des flocons, des particules ou autres éléments similaires se trouvent dans la suspension ou sur les côtés ou au fond de la cartouche. Il faut alors utiliser une nouvelle cartouche dont la suspension est uniforme lors du mélange.
- Compléter sans tarder les autres étapes de l'injection.
- Pour chaque injection suivante, vous devez à nouveau bien mélanger l'insuline immédiatement avant chaque injection.

Comment injecter Truvelog Mix 30 ?

- Injectez l'insuline sous votre peau. Utilisez la technique d'injection conseillée par votre médecin ou votre infirmier/ère et la technique décrite dans la notice de votre stylo.
- Maintenez l'aiguille sous la peau pendant au moins 10 secondes. Maintenez le bouton-poussoir complètement enfoncé jusqu'à ce que l'aiguille soit retirée de la peau. Cela permettra de garantir une administration correcte et de limiter l'écoulement éventuel de sang dans l'aiguille ou le réservoir d'insuline.
- Après chaque injection, veillez à retirer et à jeter l'aiguille et conservez Truvelog Mix 30 sans une aiguille fixée. Sinon, le liquide risque de s'échapper, ce qui peut entraîner un dosage inexact.

Précautions particulières avant injection

Avant l'injection, éliminer les éventuelles bulles d'air (voir le mode d'emploi du stylo). Veiller à ce que ni l'alcool, ni les autres désinfectants ou autres substances ne contaminent l'insuline.

- Éviter de remplir et de réutiliser les cartouches vides.
- Ne pas ajouter une autre insuline dans la cartouche.
- Ne pas mélanger l'insuline avec d'autres médicaments.

Des problèmes avec le stylo ?

Se reporter aux instructions du fabricant pour l'utilisation du stylo.

Si le stylo à insuline est endommagé ou ne fonctionne pas correctement (en raison de défauts mécaniques), il doit être jeté et remplacé par un nouveau stylo à insuline.

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

Si vous prenez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang devient trop bas (hypoglycémie). Voir

a) Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.

Si vous oubliez d'utiliser votre insuline

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

Si vous arrêtez de prendre votre insuline

N'arrêtez pas votre insuline sans en parler à votre médecin, celui-ci vous dira ce qui doit être fait. Cela peut entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie sévère) et une acidocétose. Voir c) 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, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

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.

a) 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 affecter plus d'une personne sur 10.

Un faible taux de sucre dans le sang peut arriver 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 Truvelog Mix 30 et l'alcool à la rubrique 2).

Les signes d'un faible taux de sucre dans le sang : sueurs froides ; pâleur et froideur de la peau ; maux de tête ; rythme cardiaque rapide ; sensation de malaise ; sensation de faim excessive ; troubles visuels passagers ; somnolence ; fatigue et faiblesse inhabituelles ; nervosité ou tremblements ; sensation d'anxiété ; sensation de confusion et 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 peut causer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes), voire 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 aurez repris conscience. Si vous ne réagissez pas au traitement par glucagon, vous devrez être traité(e) à l'hôpital.

Que faire si votre taux de sucre dans le sang est trop bas :

- Si vous sentez arriver les signes d'un faible taux de sucre dans le sang, avalez des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre (par exemple, bonbons, biscuits et jus de fruits). Mesurez votre taux de sucre dans le sang si possible et reposez-vous. Ayez toujours sur vous des comprimés de glucose ou un autre 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 est stabilisé, poursuivez le traitement par 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, parlez-en à un 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. Faites-leur savoir 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, car vous pourriez vous étouffer.

Les réactions allergiques graves au Truvelog Mix 30 ou à l'un de ses autres composants (appelées réaction allergique systémique) sont un effet indésirable très rare, mais qui peut potentiellement menacer la vie. Cet effet indésirable peut survenir chez moins d'une personne sur 10 000.

Consultez immédiatement un médecin :

- Si des 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 ; si vous avez un rythme cardiaque rapide ; si vous avez des vertiges.

Si vous remarquez un de ces effets, consultez immédiatement un médecin.

Modifications cutanées au site d'injection : si vous injectez l'insuline au même endroit, le tissu adipeux peut s'amincir (lipoatrophie) ou s'épaissir (lipohypertrophie) (pouvant survenir chez moins d'une personne sur 100). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée ; la fréquence de ces épisodes n'est pas connue). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaississement. Changez le site d'injection à chaque injection pour prévenir de telles modifications cutanées.

b) Liste d'autres effets indésirables

Effets indésirables peu fréquents (peuvent survenir chez moins d'une personne sur 100)

Signes d'allergie : Des réactions allergiques locales (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, gonflement et démangeaisons) au site d'injection peuvent survenir. Celles-ci disparaissent généralement après quelques semaines de traitement par insuline. Si elles ne disparaissent pas, consultez votre médecin.

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

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, ce phénomène disparaît rapidement. Si ce n'est pas le cas, contactez votre médecin.

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

Effets indésirables rares (pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 1 000)

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.

Déclaration des effets indésirables

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.

c) 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. Ils comprennent : envie fréquente d'uriner ; sensation de soif ; perte d'appétit ; sensation de malaise (nausées ou vomissements) ; sensation de somnolence ou de fatigue ; rougeur ; 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 des signes ci-dessus : contrôler votre taux de sucre dans le sang, recherchez si possible la présence de corps cétoniques dans vos urines, puis consultez immédiatement un médecin.
- Il peut s'agir de signes d'une affection très grave appelée acidocétose diabétique (accumulation d'acide dans le sang parce que l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). Si vous ne le soignez pas, cela pourrait entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

5. Comment conserver Truvelog Mix 30 ?

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 la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant la première utilisation, conservez votre Truvelog Mix 30 au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Il est recommandé de remettre l'insuline en suspension comme indiqué chaque fois que vous utilisez une nouvelle cartouche de Truvelog Mix 30. Voir Resuspension du Truvelog Mix 30 dans la section 3.

Conservez votre cartouche en cours d'utilisation à température ambiante (inférieure à 30 °C) pendant un maximum de 4 semaines. Ne la mettez pas à proximité d'une source de chaleur ou au soleil. Ne conservez pas votre stylo avec la cartouche insérée que vous utilisez dans le réfrigérateur.

Le stylo avec la cartouche insérée ne doit pas être conservé avec l'aiguille fixée. Gardez le capuchon sur le stylo pour le protéger de la lumière.

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 Truvelog Mix 30

- La substance active est l'insuline asparte. Truvelog Mix 30 est un mélange de 30 % d'insuline asparte soluble et 70 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine. 1 ml contient 100 unités d'insuline asparte. Chaque cartouche contient 300 unités d'insuline asparte dans 3 ml de suspension injectable.
- Les autres composants sont le glycérol, le phénol, le métacrésol, le chlorure de zinc, le phosphate disodique heptahydraté, le chlorure de sodium, le sulfate de protamine, l'acide chlorhydrique, l'hydroxyde de sodium et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Truvelog Mix 30 contient du sodium »).

Comment se présente Truvelog Mix 30 et contenu de l'emballage extérieur

Truvelog Mix 30 se présente sous forme de suspension injectable. La cartouche contient des billes métalliques pour faciliter la remise en suspension. Après remise en suspension, le liquide doit être uniformément trouble et blanc. N'utilisez pas l'insuline si elle n'apparaît pas uniformément trouble et blanche après la remise en suspension.

Les cartouches Truvelog Mix 30 sont disponibles dans des boîtes de 5 ou 10 cartouches de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

Fabricant

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Allemagne.

Sanofi-Aventis Private Co. Ltd., Budapest Logistics and Distribution Platform, Bdg. DC5, Campona utca 1., Budapest, 1225, Hongrie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tél. : +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.,

Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tél : +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél. : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tél : +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tél. : 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
800.536389 (altre domande)

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tél : +371 6616 47 50

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 – 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 31 7 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tél. : +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tél. : +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Royaume-Uni (Irlande du Nord)

Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tél. : +44 (0) 800 035 2525

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

Truvelog Mix 30 100 unités/ml, suspension injectable en stylo prérempli

30 % d'insuline asparte soluble et de 70 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

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 infirmier/ère ou votre pharmacien.
- 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 infirmier/ère ou votre pharmacien. 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 Truvelog Mix 30 et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Truvelog Mix 30
3. Comment utiliser Truvelog Mix 30 ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Truvelog Mix 30 ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Truvelog Mix 30 et dans quels cas est-il utilisé

Truvelog Mix 30 est une insuline moderne (analogue de l'insuline) avec une action rapide et une action intermédiaire, dans un rapport de 30/70. Les insulines modernes sont des versions améliorées de l'insuline humaine.

Truvelog Mix 30 est utilisé pour diminuer le taux élevé de sucre dans le sang chez les adultes, les adolescents et les enfants à partir de 10 ans 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.

Truvelog Mix 30 commence à faire baisser votre taux de sucre dans le sang 10 à 20 minutes après l'injection, son effet maximum apparaît 1 à 4 heures après l'injection, et dure jusqu'à 24 heures.

Dans le traitement du diabète sucré de type 2, Truvelog Mix 30 peut être utilisé en association avec des antidiabétiques oraux et/ou injectables.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Truvelog Mix 30

N'utilisez jamais Truvelog Mix 30

- Si vous êtes allergique à l'insuline asparte ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (voir rubrique 6).
- Si vous suspectez une hypoglycémie (faible taux de sucre dans le sang) imminente, voir a) Résumé des effets indésirables graves et très fréquents à la rubrique 4.
- Dans les pompes à perfusion d'insuline.
- Si le stylo prérempli est tombé, endommagé ou écrasé.

- S'il n'a pas été conservé correctement ou s'il a été congelé, voir la rubrique 5, Comment conserver Truvelog Mix 30.
- Si l'insuline remise en suspension n'apparaît pas uniformément trouble et blanche.
- Si après la remise en suspension, des grumeaux sont présents ou si des particules solides et blanches restent collées au fond ou sur la paroi de la cartouche.

Si vous êtes concernés par une de ces situations, n'utilisez pas Truvelog Mix 30. Demandez conseil à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

Avant d'utiliser Truvelog Mix 30

- Vérifiez l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit du bon type d'insuline.
- Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection pour prévenir le risque de contamination.
- Les aiguilles et le stylo prérempli ne doivent pas être partagés.
- Truvelog Mix 30 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

Notez le nom de marque (« Truvelog Mix 30 ») et le numéro de lot (inclus sur les emballages extérieurs et les étiquettes de chaque stylo prérempli) du médicament que vous utilisez et fournissez ces informations pour signaler tout effet indésirable.

Certaines affections 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 cela 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 niveau du site d'injection

Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir les modifications du tissu adipeux sous la peau, tel qu'un épaissement, un amincissement ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaissement (voir rubrique 3, Comment utiliser Truvelog Mix 30). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans 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.

Enfants et adolescents

- Truvelog Mix 30 peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de 10 ans.
- L'expérience avec Truvelog Mix 30 chez les enfants âgés de 6 à 9 ans est limitée.
- Aucune donnée n'est disponible avec Truvelog Mix 30 chez les enfants de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Truvelog Mix 30

Informez votre médecin, infirmier/ère ou pharmacien 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. Vous trouverez ci-dessous la liste des principaux médicaments susceptibles d'affecter votre traitement par insuline.

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

- D'autres médicaments pour le traitement du diabète ;
- Des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) (utilisés pour traiter la dépression) ;
- Des bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle) ;

- Des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (utilisés pour traiter certaines affections cardiaques ou l'hypertension artérielle) ;
- Des salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire diminuer la fièvre) ;
- Des stéroïdes anabolisants (comme la testostérone) ;
- Des sulfamides (utilisés pour traiter les infections).

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

- Des contraceptifs oraux (pilules contraceptives) ;
- Des thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension artérielle ou la rétention excessive de liquide) ;
- Des glucocorticoïdes (comme la « cortisone » utilisée pour traiter l'inflammation) ;
- Des hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les dysfonctionnements de la glande thyroïdienne) ;
- Des sympathomimétiques (comme l'épinéphrine [adrénaline], le salbutamol ou la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme) ;
- Des hormones de croissance (médicaments stimulant la croissance du squelette et la croissance somatique, et agissant sur les processus métaboliques du corps) ;
- Du 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 bêta-bloquants (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 pour le traitement du diabète de type 2)

Certains patients atteints d'un diabète de type 2 ancien, atteints de 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 présentez des signes d'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, votre infirmier/ère ou à votre pharmacien.

Truvelog Mix 30 et 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. Une surveillance attentive est recommandée.

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. L'expérience clinique de l'utilisation de l'insuline asparté pendant la grossesse est limitée. 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 Truvelog Mix 30 pendant l'allaitement ne fait l'objet d'aucune restriction.

Demandez conseil à votre médecin, à votre infirmier/ère ou à votre pharmacien avant de prendre un 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 ou manœuvrer des machines. Rappelez-vous que vous pouvez mettre votre vie ou celle des autres en danger.

Truvelog Mix 30 contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Truvelog Mix 30 ?

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, infirmier/ère ou pharmacien en cas de doute.

Truvelog Mix 30 est généralement administré immédiatement avant le repas. Prenez un repas ou une collation dans les 10 minutes qui suivent l'injection pour éviter une hypoglycémie. Si nécessaire, Truvelog Mix 30 peut être administré immédiatement après un repas. Pour plus d'informations, voir la rubrique Comment et où injecter, ci-dessous.

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.

Lorsque Truvelog Mix 30 est utilisé en association avec des antidiabétiques oraux et/ou injectables, votre médecin devra peut-être ajuster votre dose.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

Truvelog Mix 30 peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de 10 ans lorsque l'insuline prémélangée est préférée. Il existe des données cliniques limitées chez les enfants âgés de 6 à 9 ans. Aucune donnée n'est disponible avec Truvelog Mix 30 chez les enfants de moins de 6 ans.

Utilisation dans 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 ?

Truvelog Mix 30 est administré par injection sous la peau (voie sous-cutanée). N'injectez jamais votre insuline directement dans une veine (voie intraveineuse) ou dans un muscle (voie intramusculaire). Truvelog Mix 30 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 le site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez. Ceci permettra de réduire le risque de développer des épaissements ou des amincissements de la peau (voir rubrique 4, Quels sont les effets indésirables éventuels). Les meilleurs endroits pour réaliser une injection sont : le ventre (abdomen) ; les fesses ; le dessus des cuisses ou le haut des bras. L'insuline agira plus rapidement si vous l'injectez dans le ventre. Vous devez toujours contrôler régulièrement votre taux de sucre dans le sang.

Comment manipuler le stylo prérempli Truvelog Mix 30 (SoloStar)

Truvelog Mix 30 est un stylo prérempli (SoloStar) jetable, à code couleur, contenant un mélange d'insuline asparte d'action rapide et d'insuline asparte d'action intermédiaire dans un rapport 30/70.

Lire attentivement le mode d'emploi inclus dans cette notice. Vous devez utiliser le stylo comme décrit dans le mode d'emploi.

Assurez-vous que vous utilisez le stylo adéquat avant d'injecter votre insuline.

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

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

Si vous oubliez de prendre votre insuline

Si vous oubliez d'utiliser votre insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevée (hyperglycémie). Voir c) Effets du diabète à la rubrique 4.

Si vous arrêtez de prendre votre insuline

N'arrêtez pas votre insuline sans en parler à votre médecin, celui-ci vous dira ce qui doit être fait. Cela peut entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie sévère) et une acidocétose. Voir c) 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, votre infirmier/ère ou votre pharmacien.

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.

a) 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 d'une personne sur 10.

Un faible taux de sucre dans le sang peut arriver 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 Truvelog Mix 30 et l'alcool à la rubrique 2).

Les signes d'un faible taux de sucre dans le sang : sueurs froides ; pâleur et froideur de la peau ; maux de tête ; rythme cardiaque rapide ; sensation de malaise ; sensation de faim excessive ; troubles visuels passagers ; somnolence ; fatigue et faiblesse inhabituelles ; nervosité ou tremblements ; sensation d'anxiété ; sensation de confusion et 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 peut causer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes), voire la mort. Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne ayant appris à le faire vous administre du glucagon. Si vous recevez du glucagon, vous aurez besoin de glucose ou un aliment sucré dès que vous aurez repris conscience. Si vous ne réagissez pas au traitement par glucagon, vous devrez être traité(e) à l'hôpital.

Que faire si votre taux de sucre dans le sang est trop bas :

- Si vous sentez arriver un faible taux de sucre dans le sang, avalez des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre (par exemple, bonbons, biscuits et 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 autre aliment riche en sucre, si nécessaire.
- Lorsque les symptômes d'un faible taux de sucre dans le sang ont disparu ou lorsque votre taux de sucre dans le sang s'est stabilisé, poursuivez le traitement par 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, parlez-en à un 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. Faites-leur savoir 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, car vous pourriez vous étouffer.

Les réactions allergiques graves au Truvelog Mix 30 ou à l'un de ses autres composants (appelées réaction allergique systémique) sont un effet indésirable très rare, mais qui peut potentiellement menacer la vie. Cet effet indésirable peut survenir chez moins d'une personne sur 10 000.

Consultez immédiatement un médecin :

- Si des 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 ; si vous avez un rythme cardiaque rapide ; si vous avez des vertiges.

Si vous remarquez un de ces effets, consultez immédiatement un médecin.

Modifications cutanées au site d'injection : si vous injectez votre insuline au même endroit, le tissu adipeux peut s'amincir (lipoatrophie) ou s'épaissir (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 de ces épisodes n'est pas connue). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaississement. Changez le site d'injection à chaque injection pour éviter de telles modifications cutanées.

b) Liste des autres effets indésirables

Effets indésirables peu fréquents (peuvent survenir chez moins d'une personne sur 100)

Signes d'allergie : Des réactions allergiques locales (douleur, rougeur, urticaire, inflammation, ecchymose, gonflement et démangeaisons) au site d'injection peuvent survenir. Celles-ci disparaissent généralement après quelques semaines de traitement par insuline. Si elles ne disparaissent pas, consultez votre médecin.

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

Gonflements 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, ce phénomène disparaît rapidement. Si ce n'est pas le cas, contactez votre médecin.

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

Effets indésirables rares (pouvant survenir chez moins de 1 personne sur 1 000)

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.

Déclaration des effets indésirables

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.

c) 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. Ils comprennent : envie fréquente d'uriner ; sensation de soif ; perte d'appétit ; sensation de malaise (nausées ou vomissements) ; sensation de somnolence ou fatigue ; rougeur ; 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 des signes ci-dessus : contrôler votre taux de sucre dans le sang, recherchez si possible la présence de corps cétoniques dans vos urines, puis consultez immédiatement un médecin.
- Il peut s'agir de signes d'une affection très grave appelée acidocétose diabétique (accumulation d'acide dans le sang parce que l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre). Si vous ne le soignez pas, cela pourrait entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

5. Comment conserver Truvelog Mix 30 ?

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 la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant la première utilisation, conservez votre Truvelog Mix 30 au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Conserver le stylo prérempli dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Conservez votre stylo prérempli Truvelog Mix 30 à température ambiante (inférieure à 30 °C) pendant un maximum de 4 semaines. Ne conservez pas le stylo prérempli que vous utilisez au réfrigérateur. Le stylo prérempli ne doit pas être conservé avec l'aiguille fixée. Gardez toujours le capuchon sur le stylo prérempli lorsque vous ne l'utilisez pas afin de le protéger de la lumière.

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 Truvelog Mix 30

- La substance active est l'insuline asparte. Truvelog Mix 30 est un mélange de 30 % d'insuline asparte soluble et 70 % d'insuline asparte cristallisée avec de la protamine. 1 ml contient 100 unités d'insuline asparte. Chaque stylo prérempli contient 300 unités d'insuline asparte dans 3 ml de suspension injectable.
- Les autres composants sont le glycérol, le phénol, le métacrésol, le chlorure de zinc, le phosphate de sodium heptahydraté, le chlorure de sodium, le sulfate de protamine, l'acide chlorhydrique, l'hydroxyde de sodium et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Truvelog Mix 30 contient du sodium »).

Comment se présente Truvelog Mix 30 et le contenu de l'emballage extérieur

Truvelog Mix 30 se présente sous forme de suspension injectable dans un stylo prérempli. Le stylo prérempli contient des billes métalliques pour faciliter la remise en suspension. Après remise en suspension, le liquide doit être uniformément trouble et blanc. N'utilisez pas l'insuline si elle n'apparaît pas uniformément trouble et blanche après la remise en suspension.

Boîtes de 1, 5 ou 10 stylos préremplis de 3 ml. Les aiguilles ne sont pas incluses dans la boîte. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi Winthrop Industrie, 82 avenue Raspail, 94250 Gentilly, France

Fabricant

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, D-65926 Frankfurt am Main, Allemagne.

Sanofi-Aventis Private Co. Ltd., Budapest Logistics and Distribution Platform, Bdg. DC5, Campona utca 1., Budapest, 1225, Hongrie

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tél. : +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 710 54 00 (Belgique/Belgien)

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt.,
Tel.: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tél : +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 16 00

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél. : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tél : +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tél. : 800 13 12 12 (domande di tipo tecnico)
800.536389 (altre domande)

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tél : +371 6616 47 50

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: +47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: +43 1 80 185 - 0

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi - Produtos Farmacêuticos, Lda
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tél. : +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tél. : +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: +358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Royaume-Uni (Irlande du Nord)

Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tél. : +44 (0) 800 035 2525

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>.

Truvelog Mix 30, suspension injectable en stylo prérempli (SoloStar) MODE D'EMPLOI

Lisez d'abord ceci

Informations importantes

- Ne partagez jamais votre stylo : il vous est uniquement réservé.
- N'utilisez jamais votre stylo s'il est endommagé ou si vous n'êtes pas sûr(e) qu'il fonctionne correctement.
- Effectuez toujours un test de sécurité
- Emportez toujours un stylo et des aiguilles de rechange au cas où vous les perdriez ou s'ils cessent de fonctionner.
- **Ne réutilisez jamais les aiguilles.** Si vous le faites, vous risquez de ne pas recevoir votre dose (sous-dosage) ou d'en recevoir trop (surdosage) car l'aiguille pourrait s'obstruer.

Apprendre à injecter

- Avant d'utiliser votre stylo, demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère comment procéder à l'injection.
- Demandez de l'aide si vous avez des difficultés à manipuler le stylo, par exemple si vous avez des problèmes de vue.
- Lisez toutes les informations et instructions de la notice avant d'utiliser votre stylo. Si vous ne suivez pas toutes ces instructions, vous risquez de recevoir trop ou trop peu d'insuline.

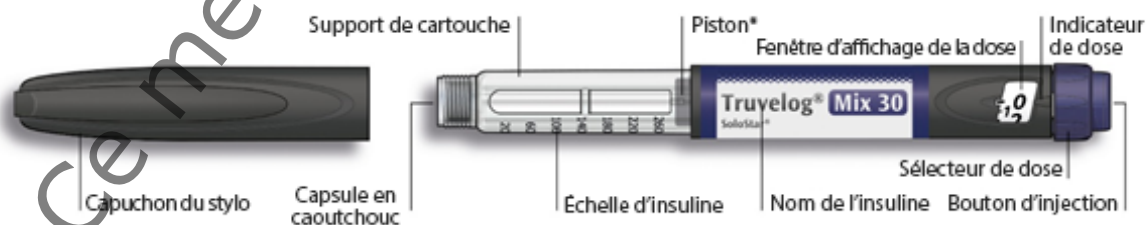
Besoin d'aide ?

Si vous avez des questions concernant votre stylo ou votre diabète, demandez à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère ou appelez le numéro Sanofi indiqué au recto de cette notice.

Éléments supplémentaires dont vous aurez besoin :

- Une nouvelle aiguille stérile (non incluse avec le stylo) (voir l'étape 2).
- Un tampon imbibé d'alcool.
- Un récipient résistant aux perforations pour les aiguilles et stylos usagés (voir Jeter votre stylo).

Apprenez à vous familiariser avec votre stylo



* vous n'observerez pas le piston avant d'avoir injecté quelques doses

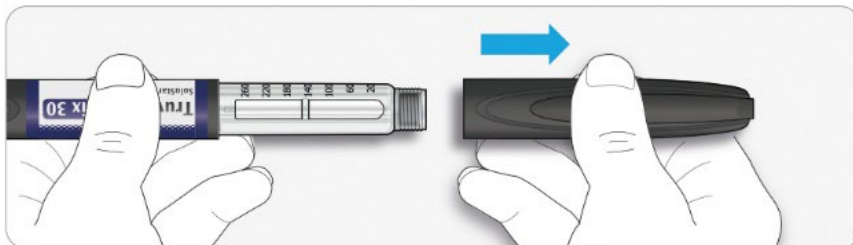
ÉTAPE 1 : Vérifiez et mélangez le contenu de votre stylo

- Sortez un nouveau stylo du réfrigérateur au moins 1 heure avant l'injection. Il est ainsi plus facile de mélanger l'insuline. L'insuline froide est plus douloureuse à injecter.
- Avant votre première injection de Truvelog Mix 30 (SoloStar), vous devez mélanger l'insuline.

1A Vérifiez le nom et la date de péremption sur l'étiquette de votre stylo

- Assurez-vous d'avoir la bonne insuline. Cela est particulièrement important si vous avez d'autres stylos injecteurs.
- N'utilisez jamais votre stylo après la date de péremption.

1B Retirez le capuchon du stylo.



1C Pour toute première injection faites rouler le stylo entre vos paumes 10 fois.

- Assurez-vous que le stylo reste horizontal.



1D Puis déplacez doucement le stylo de haut en bas 10 fois comme indiqué pour chaque première injection.

- Assurez-vous que les billes à l'intérieur de la cartouche se déplacent d'une extrémité à l'autre de la cartouche.



1E Vérifiez que l'insuline est uniformément blanche et trouble.

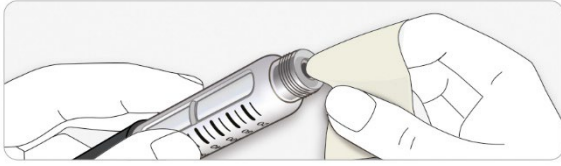
- Recommencez à rouler et à déplacer le stylo jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et trouble.



Pour chaque injection suivante :

- Déplacez le stylo de haut en bas au moins 10 fois comme indiqué pour une première injection (voir 1D) jusqu'à ce que le liquide soit uniformément blanc et trouble.
- Après le mélange, effectuez immédiatement toutes les étapes suivantes de l'injection. En cas de retard, l'insuline devra être à nouveau mélangée.

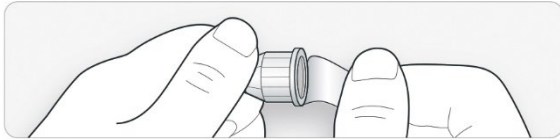
1F Essuyez la capsule en caoutchouc avec un tampon imbibé d'alcool.



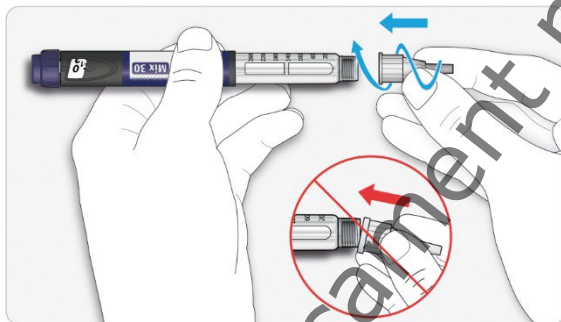
ÉTAPE 2 : Fixez une nouvelle aiguille

- Toujours utiliser une nouvelle aiguille stérile pour chaque injection. Cela permet d'éviter les aiguilles obstruées, la contamination et les infections.
- Utilisez uniquement des aiguilles compatibles avec Truvelog Mix 30.

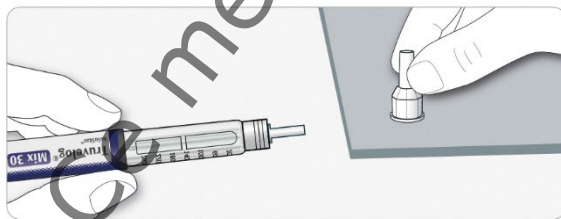
2A Prenez une aiguille et retirez le cache de protection.



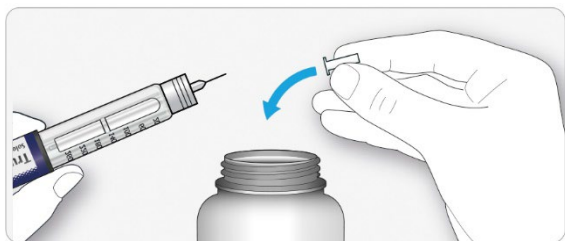
2B Gardez l'aiguille droite et vissez-la sur le stylo jusqu'à ce qu'elle soit fixée. Ne serrez pas trop fort.



2C Retirez le capuchon extérieur de l'aiguille. Gardez-le pour plus tard.



2D Retirez le capuchon intérieur de l'aiguille et jetez-le.



i Manipulation des aiguilles

- Manipulez les aiguilles avec précaution afin d'éviter les lésions par aiguille et les infections croisées.

ÉTAPE 3 : Faites un test de sécurité

Avant chaque injection, faites toujours un test de sécurité pour :

- Vérifier que votre stylo et l'aiguille fonctionnent correctement.
- Rassurez-vous de recevoir la bonne dose d'insuline.

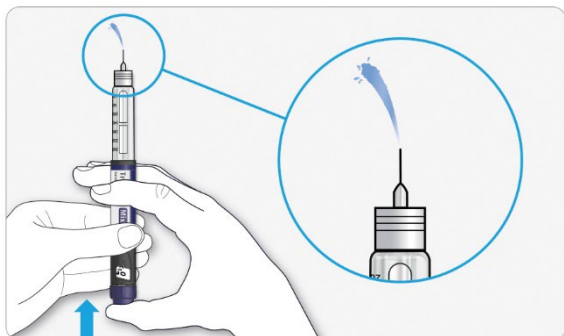
Si le stylo est neuf, vous devez effectuer des tests de sécurité avant d'utiliser le stylo pour la première fois jusqu'à ce que vous voyiez de l'insuline sortir de la pointe de l'aiguille. Si vous voyez de l'insuline sortir de la pointe de l'aiguille, le stylo est prêt à être utilisé. Si vous ne voyez pas d'insuline sortir avant de prendre votre dose, vous pourriez recevoir une dose inférieure d'insuline (sous dosage) ou ne pas recevoir d'insuline du tout. Cela pourrait provoquer une hyperglycémie.

3A Sélectionnez 2 unités en tournant le sélecteur de dose jusqu'à ce que l'indicateur de dose soit sur la marque 2.



3B Appuyez à fond sur le bouton d'injection.

- Lorsque l'insuline sort de la pointe de l'aiguille, votre stylo fonctionne correctement.



3C Si aucune insuline n'apparaît :

- Vous devrez peut-être répéter cette étape jusqu'à 3 fois avant de voir de l'insuline.
- Si aucune insuline ne sort après la troisième fois, l'aiguille est peut-être obstruée. Si tel est le cas :
 - changez l'aiguille (voir l'Étape 6 et l'Étape 2),
 - puis répétez le test de sécurité (Étape 3).
- **N'utilisez pas** votre stylo si l'insuline ne sort toujours pas de la pointe de l'aiguille. Utilisez un nouveau stylo.
- **N'utilisez jamais** une seringue pour retirer l'insuline de votre stylo.

Si vous voyez des bulles d'air

- Vous pouvez voir des bulles d'air dans l'insuline. Cela est normal, elles ne vous feront aucun mal.

ÉTAPE 4 : Choisissez la dose

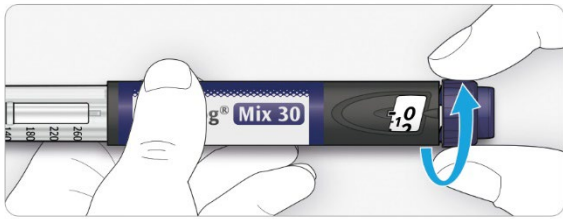
- **Ne choisissez jamais** une dose et n'appuyez jamais sur le bouton d'injection sans aiguille fixée. Cela pourrait endommager votre stylo.

4A Assurez-vous qu'une aiguille est fixée et que la dose est réglée sur « 0 ».



4B Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que l'indicateur de dose soit aligné avec votre dose.

- Si vous avez dépassé votre dose, vous pouvez revenir en arrière.
- S'il ne reste pas assez d'unités dans votre stylo pour votre dose, le sélecteur de dose s'arrêtera au nombre d'unités restantes.
- Si vous ne pouvez pas choisir la totalité de la dose prescrite, utilisez un nouveau stylo ou injectez les unités restantes et utilisez un nouveau stylo pour compléter votre dose.



Comment lire la fenêtre de dose

Les nombres pairs sont indiqués au niveau de l'indicateur de dose :



Les nombres impairs



sont indiqués par une ligne entre les nombres pairs :



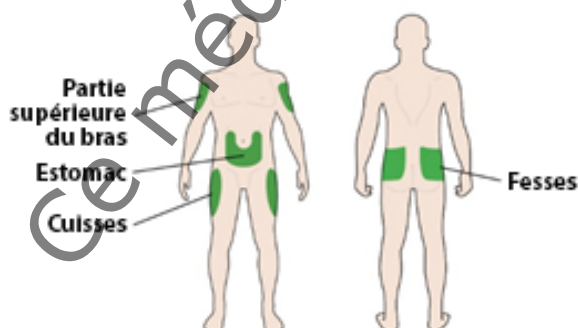
Unités d'insuline dans votre stylo

- Votre stylo contient un total de 300 unités d'insuline. Vous pouvez sélectionner des doses de 1 à 80 unités par paliers de 1 unité. Chaque stylo contient plus d'une dose.
- Vous pouvez voir approximativement combien d'unités d'insuline il reste en regardant où se trouve le piston sur l'échelle d'insuline.

ÉTAPE 5 : Injectez votre dose

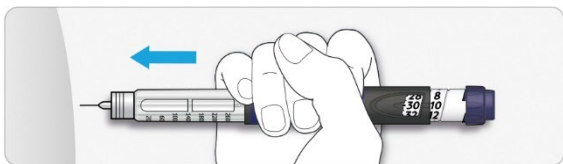
Si vous avez du mal à appuyer sur le bouton d'injection, ne forcez pas, car cela pourrait casser votre stylo. Voir la rubrique ci-dessous pour vous guider.

5A Choisissez un site d'injection comme indiqué sur l'image

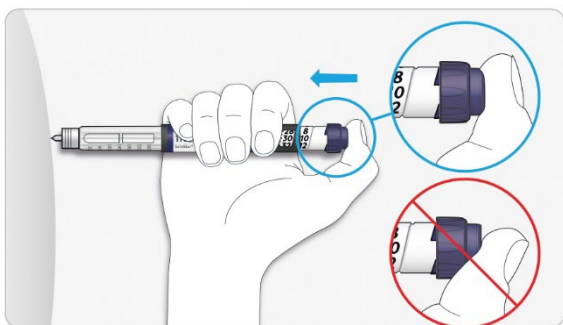


5B Enfoncez l'aiguille dans votre peau comme indiqué par votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère.

- Ne touchez pas encore le bouton d'injection.

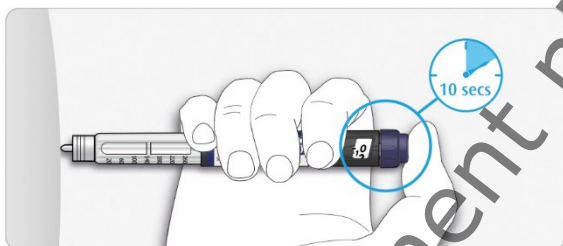


- 5C Placez votre pouce sur le bouton d'injection. Puis appuyez à fond et maintenez la pression.**
- **N'appuyez pas en biais, car votre pouce pourrait bloquer le sélecteur de dose.**



- 5D Maintenez le bouton d'injection enfoncé et, lorsque vous voyez « 0 » dans la fenêtre de dose, comptez lentement jusqu'à 10.**

- Cela permettra de vous assurer que vous recevez votre dose complète.



- 5E Après avoir maintenu le bouton d'injection enfoncé et compté lentement jusqu'à 10, relâchez-le. Retirez ensuite l'aiguille de votre peau.**

Si vous avez du mal à appuyer sur le bouton d'injection :

- Changez l'aiguille (voir l'**Étape 6** et l'**Étape 2**) puis faites un test de sécurité (voir l'**Étape 3**).
- Si vous avez toujours du mal à appuyer, prenez un nouveau stylo.
- **N'utilisez jamais** une seringue pour retirer l'insuline de votre stylo.

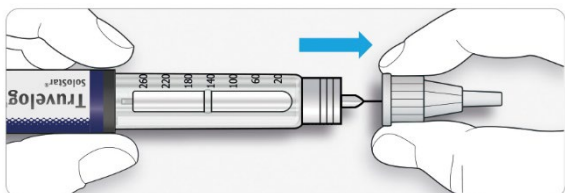
ÉTAPE 6 : Retirez l'aiguille de votre stylo

- Manipulez les aiguilles avec précaution afin d'éviter les lésions par aiguille et les infections croisées.
- **Ne remettez jamais** le capuchon intérieur de l'aiguille.

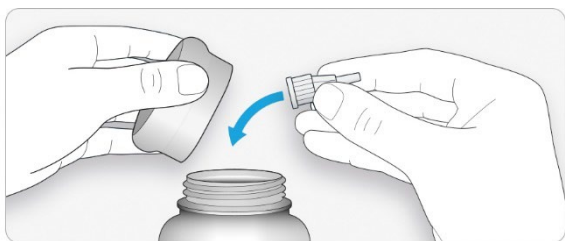
- 6A Remettez le capuchon extérieur sur l'aiguille et utilisez-le pour dévisser l'aiguille du stylo.**

- Ne remettez jamais le capuchon intérieur de l'aiguille pour réduire le risque de lésions accidentelles par aiguille.

- Si votre injection est administrée par une autre personne, ou si vous administrez une injection à une autre personne, cette personne doit prendre des précautions particulières lors du retrait et de l'élimination de l'aiguille.
- Suivez les mesures de sécurité recommandées pour le retrait et l'élimination des aiguilles (contactez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère) afin de réduire le risque de lésions accidentelles par aiguille et de transmission de maladies infectieuses.

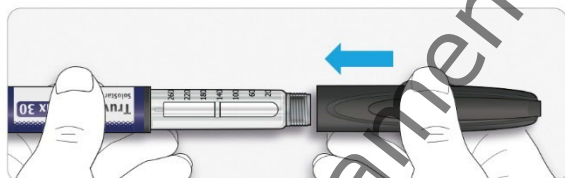


6B Jetez l'aiguille usagée dans un récipient résistant à la perforation, ou selon les instructions de votre pharmacien ou des autorités locales.



6C Remettez le capuchon du stylo en place.

- Ne remettez pas le stylo au réfrigérateur.



Comment conserver et entretenir votre stylo

- Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre stylo en l'essuyant avec un chiffon humide (avec de l'eau uniquement). Ne trempez pas, ne lavez pas ou ne lubrifiez pas votre stylo, car cela pourrait l'endommager.
- Retirez et jetez votre stylo usagé conformément aux instructions de votre pharmacien ou des autorités locales.
- Pour de plus amples informations sur la conservation et l'utilisation de votre stylo, veuillez consulter les sections 2 et 5 de la notice.