

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mixtard 30 40 jednostek międzynarodowych/ml zawiesina do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 10 ml odpowiadających 400 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera 40 jednostek międzynarodowych rozpuszczalnej insuliny ludzkiej\* i insuliny ludzkiej\* izofanowej (NPH) w stosunku 30/70 (odpowiadające 1,4 mg).

\*Insulina ludzka otrzymywana jest w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Mixtard 30 zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że Mixtard 30 jest praktycznie „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Mętna, biała i wodnista zawiesina.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Mixtard jest wskazany w leczeniu cukrzycy.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Siła działania insuliny ludzkiej jest wyrażana w jednostkach międzynarodowych.

Dawkowanie produktu Mixtard ustalane jest indywidualnie i określone zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Mieszanki insulinowych produktów leczniczych są zwykle podawane raz lub dwa razy na dobę, gdy pożądanym jest szybki początek i przedłużony czas działania. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 jednostki międzynarodowej/kg mc./dobę. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku współistniejących chorób.

#### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku  $\geq 65$  lat)*

Produkt Mixtard może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszyć zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

### *Dzieci i młodzież*

Produkt Mixtard może być stosowany u dzieci i młodzieży.

### *Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych*

Podczas zmiany z insulinowych produktów leczniczych o pośrednim lub długim czasie działania, może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podawania produktu Mixtard.

W czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

### Sposób podawania

Produkt Mixtard jest dwufazową insuliną ludzką, będącą mieszaniną insuliny szybko działającej i długo działającej.

Produkt Mixtard podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w okolicę brzucha, w okolicę pośladka lub ramienia. Nigdy nie należy podawać zawiesin insuliny dożylnie.

Wstrzyknięcie w uniesiony fałd skóry zmniejsza ryzyko niezamierzonego podania domięśniowego.

Po wstrzyknięciu igła powinna pozostać pod skórą przez co najmniej 6 sekund, aby mieć pewność, że wstrzyknięta została cała dawka insuliny.

W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. Podskórne wstrzyknięcie w okolicę brzucha zapewnia szybsze wchłanianie niż w przypadku wstrzyknięć w inne miejsca. Czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i aktywności fizycznej pacjenta.

Wstrzyknięcie insuliny powinno być wykonane do 30 minut przed planowanym posiłkiem lub przekąską zawierającą węglowodany.

Nie stosować zawiesin insuliny w pompach insulinowych.

### Podawanie za pomocą strzykawki

Fiolki produktu Mixtard przeznaczone są do stosowania z odpowiednio wyskalowanymi strzykawkami insulinowymi.

Do fiolek produktu Mixtard dołączona jest ulotka zawierająca szczegółową instrukcję użycia, do której należy się stosować.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed podróżą do innej strefy czasowej pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

## Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w przypadku cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: zwiększone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu.

W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

## Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny może prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, jeśli dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. Nie wolno wstrzykiwać produktu Mixtard w przypadku wystąpienia hipoglikemii lub jej podejrzenia. Po ustabilizowaniu stężenia glukozy we krwi może być konieczne dostosowanie dawki insuliny (patrz punkty 4.8 i 4.9).

U pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi znacznie zmniejszyło się, np. w wyniku intensywnego leczenia cukrzycy może dojść do zmiany wczesnych objawów hipoglikemii, o czym powinni zostać poinformowani.

U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Równocześnie występujące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub mające wpływ na nadnercza, przysadkę mózgową lub tarczycę mogą spowodować potrzebę zmiany dawki insuliny.

Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu z objawami występującymi podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

## Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia insuliny, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka lub analog insuliny) i (lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Mixtard mogą wymagać większej liczby wstrzyknięć na dobę lub zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy leczenia.

## Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia innymi insulinami obserwuje się reakcje w miejscu wstrzyknięcia, których objawami mogą być: ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Ciągłe zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru zmniejszają ryzyko wystąpienia takich reakcji. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem Mixtard.

## Stosowanie insuliny Mixtard w skojarzeniu z pioglitazonem

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju

niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem Mixtard. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Następujące produkty mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminoooksydazy (MAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Następujące produkty mogą zwiększać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd i lanreotyd mogą zwiększać lub zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie ma ograniczeń w stosowaniu insuliny w leczeniu cukrzycy w okresie ciąży, ponieważ insulina nie przenika przez barierę łożyskową.

Zarówno hipoglikemia, jak i hiperglikemia, które mogą pojawić się w przypadku nieprawidłowo leczonej cukrzycy, zwiększają ryzyko wewnątrzmacicznego uszkodzenia płodu i jego śmierci. W okresie ciąży lub jej planowania, u pacjentek z cukrzycą zalecana jest zatem zwiększona kontrola stężenia glukozy we krwi i jego monitorowanie. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Zwykle po porodzie zapotrzebowanie na insulinę gwałtownie wraca do wartości sprzed okresu ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie ma ograniczeń w stosowaniu produktu Mixtard w okresie karmienia piersią. Leczenie insuliną matek karmiących piersią nie stwarza zagrożenia dla dziecka. Jednak może być konieczne dostosowanie dawki produktu Mixtard.

##### Płodność

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu insuliny ludzkiej na reprodukcję nie wykazały żadnego niepożądanego wpływu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do osłabienia zdolności koncentracji i zwolnienia czasu reakcji. Może to stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenci powinni być poinformowani o sposobach zapobiegania hipoglikemii podczas prowadzenia

pojazdu. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są mało nasilone lub nie występują, lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii, patrz Opis wybranych działań niepożądanych poniżej.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – pokrzywka, wysypka
	Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia*
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często – neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko – zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często – obrzęk

\* patrz Opis wybranych działań niepożądanych

##### Opis wybranych działań niepożądanych

###### *Reakcje anafilaktyczne*

Występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (w tym uogólniona wysypka skórna, świąd, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca

i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, lecz może stanowić zagrożenie życia.

#### *Hipoglikemia*

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, nerwowość lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenie koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

W badaniach klinicznych częstość występowania hipoglikemii zmieniała się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii.

#### *Lipodystrofia*

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru zmniejsza ryzyko wystąpienia takich reakcji.

#### Dzieci i młodzież

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

#### Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do hipoglikemii. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (od 0,5 mg do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez osobę wykonującą zawód medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w czasie od 10 do 15 minut po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim lub długim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi, insulina (ludzka).  
Kod ATC: A10AD01.

### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwienia wychwytu glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie insulina wiąże się z odpowiednimi receptorami. Działanie hipoglikemizujące insuliny wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby.

Mixtard jest insuliną dwufazową.

Początek działania występuje w ciągu ½ godziny, działanie maksymalne występuje między 2. a 8. godziną, a całkowity czas działania utrzymuje się do 24 godzin.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut. Działanie preparatu insuliny jest zatem określone wyłącznie przez charakterystykę wchłaniania.

Na proces ten wpływa wiele czynników (np. dawka insuliny, droga i miejsce podania, grubość podskórnej tkanki tłuszczowej, typ cukrzycy). Farmakokinetyka produktów insulinowych podlega zatem zmienności wewnątrz- i międzypersonicznej.

### Wchłanianie

Profil wchłaniania wynika głównie z faktu, że produkt jest mieszaniną preparatów insuliny charakteryzujących się odpowiednio szybkim i przedłużonym wchłanianiem. Maksymalne stężenie szybko działającej insuliny w osoczu występuje w ciągu od 1,5 do 2,5 godzin po podaniu podskórnym.

### Dystrybucja

Nie stwierdzono całkowitego wiązania z białkami osocza, z wyjątkiem krążących przeciwciał insulinowych (o ile są obecne).

### Metabolizm

Insulina ludzka jest rozkładana przez proteazę insulinową lub enzymy rozkładające insulinę i prawdopodobnie białkową izomerazę dwusiarczkową. Poznano wiele miejsc rozpadu (hydrolizy) cząsteczki insuliny ludzkiej; żaden z metabolitów pochodzący z procesu rozpadu nie jest aktywny.

### Eliminacja

Końcowy okres półtrwania insuliny jest zależny od szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej. Końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) jest więc raczej miarą wchłaniania niż eliminacji *per se* insuliny z osocza (okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut). Badania wykazały, że  $t_{1/2}$  wynosi około 5–10 godzin.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.



## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Chlorek cynku  
Glicerol  
Metakrezol  
Fenol  
Sodu wodorofosforan dwuwodny  
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)  
Kwas solny (do dostosowania pH)  
Siarczan protaminy  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Insulinowe produkty lecznicze powinny być dodawane tylko do tych związków, o których wiadomo, że nie powodują z nimi niezgodności.

Nie dodawać zawiesin insuliny do płynów infuzyjnych.

### **6.3 Okres ważności**

Przed otwarciem: 30 miesięcy.

Podczas stosowania lub doraźny zapas: produkt może być przechowywany maksymalnie przez 6 tygodni. Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C). Nie zamrażać.

Podczas stosowania lub doraźny zapas: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka (szkło typu 1) zamknięta dyskiem (gumowym, wykonanym z bromobutyli/poliizoprenu) i zabezpieczona plastikowym kapslem ochronnym, zawierająca 10 ml zawiesiny.

Wielkości opakowań to: 1 i 5 fiolek po 10 ml lub opakowanie zbiorcze 5 opakowań po 1 x 10 ml fiole. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Igieł i strzykawek nie wolno przekazywać innym osobom.

Po wyjęciu fiołki Mixtard z lodówki, przed pierwszym użyciem, zaleca się doprowadzić fiolkę produktu Mixtard do temperatury pokojowej, a następnie wymieszać w sposób opisany w ulotce.

Nie stosować tego produktu leczniczego, jeśli wymieszana zawiesina nie jest jednolicie biała i mętna.

Nie wolno stosować produktu Mixtard, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien być poinformowany o konieczności wyrzucenia igły po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/231/001  
EU/1/02/231/002  
EU/1/02/231/036

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 7 października 2002  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mixtard 30 100 jednostek międzynarodowych/ml zawiesina do wstrzykiwań

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fiolka zawiera 10 ml odpowiadających 1000 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek międzynarodowych rozpuszczalnej insuliny ludzkiej\* i insuliny ludzkiej\* izofanowej (NPH) w stosunku 30/70 (odpowiadające 3,5 mg).

\*Insulina ludzka otrzymywana jest w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Mixtard 30 zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że Mixtard 30 jest praktycznie „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Mętna, biała i wodnista zawiesina.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Mixtard jest wskazany w leczeniu cukrzycy.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Siła działania insuliny ludzkiej jest wyrażana w jednostkach międzynarodowych.

Dawkowanie produktu Mixtard ustalane jest indywidualnie i określone zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Mieszaniny insulinowych produktów leczniczych są zwykle podawane raz lub dwa razy na dobę, gdy pożądanym jest szybki początek i przedłużony czas działania. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 jednostki międzynarodowej/kg mc./dobę. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku współistniejących chorób.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku $\geq 65$ lat)*

Produkt Mixtard może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszyć zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

### *Dzieci i młodzież*

Produkt Mixtard może być stosowany u dzieci i młodzieży.

### *Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych*

Podczas zmiany z insulinowych produktów leczniczych o pośrednim lub długim czasie działania, może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podawania produktu Mixtard.

W czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

### Sposób podawania

Produkt Mixtard jest dwufazową insuliną ludzką, będącą mieszaniną insuliny szybko działającej i długo działającej.

Produkt Mixtard podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w okolicę brzucha, w okolicę pośladka lub ramienia. Nigdy nie należy podawać zawiesin insuliny dożylnie.

Wstrzyknięcie w uniesiony fałd skóry zmniejsza ryzyko niezamierzonego podania domięśniowego. Po wstrzyknięciu igła powinna pozostać pod skórą przez co najmniej 6 sekund, aby mieć pewność, że wstrzyknięta została cała dawka insuliny.

W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. Podskórne wstrzyknięcie w okolicę brzucha zapewnia szybsze wchłanianie niż w przypadku wstrzyknięć w inne miejsca. Czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i aktywności fizycznej pacjenta.

Wstrzyknięcie insuliny powinno być wykonane do 30 minut przed planowanym posiłkiem lub przekąską zawierającą węglowodany.

Nie stosować zawiesin insuliny w pompach insulinowych.

### Podawanie za pomocą strzykawki

Fiolki produktu Mixtard przeznaczone są do stosowania z odpowiednio wyskalowanymi strzykawkami insulinowymi.

Do fiolek produktu Mixtard dołączona jest ulotka zawierająca szczegółową instrukcję użycia, do której należy się stosować.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed podróżą do innej strefy czasowej pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

### Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w przypadku cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: zwiększone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

### Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny może prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, jeśli dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. Nie wolno wstrzykiwać produktu Mixtard w przypadku wystąpienia hipoglikemii lub jej podejrzenia. Po ustabilizowaniu stężenia glukozy we krwi może być konieczne dostosowanie dawki insuliny (patrz punkty 4.8 i 4.9).

U pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi znacznie zmniejszyło się, np. w wyniku intensywnego leczenia cukrzycy może dojść do zmiany wczesnych objawów hipoglikemii, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Równocześnie występujące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub mające wpływ na nadnercza, przysadkę mózgową lub tarczycę mogą spowodować potrzebę zmiany dawki insuliny.

Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu z objawami występującymi podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

### Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia insuliny, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka lub analog insuliny) i (lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Mixtard mogą wymagać większej liczby wstrzyknięć na dobę lub zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy leczenia.

### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia innymi insulinami obserwuje się reakcje w miejscu wstrzyknięcia, których objawami mogą być: ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Ciągłe zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru zmniejszają ryzyko wystąpienia takich reakcji. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem Mixtard.

### Stosowanie insuliny Mixtard w skojarzeniu z pioglitazonem

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem Mixtard. Jeśli stosuje się leczenie

skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Następujące produkty mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Następujące produkty mogą zwiększać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd i lanreotyd mogą zwiększać lub zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie ma ograniczeń w stosowaniu insuliny w leczeniu cukrzycy w okresie ciąży, ponieważ insulina nie przenika przez barierę łożyskową.

Zarówno hipoglikemia, jak i hiperglikemia, które mogą pojawić się w przypadku nieprawidłowo leczonej cukrzycy, zwiększają ryzyko wewnątrzmacicznego uszkodzenia płodu i jego śmierci. W okresie ciąży lub jej planowania, u pacjentek z cukrzycą zalecana jest zatem zwiększona kontrola stężenia glukozy we krwi i jego monitorowanie. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Zwykle po porodzie zapotrzebowanie na insulinę gwałtownie wraca do wartości sprzed okresu ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie ma ograniczeń w stosowaniu produktu Mixtard w okresie karmienia piersią. Leczenie insuliną matek karmiących piersią nie stwarza zagrożenia dla dziecka. Jednak może być konieczne dostosowanie dawki produktu Mixtard.

##### Płodność

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu insuliny ludzkiej na reprodukcję nie wykazały żadnego niepożądanego wpływu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do osłabienia zdolności koncentracji i zwolnienia czasu reakcji. Może to stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenci powinni być poinformowani o sposobach zapobiegania hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdu. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są mało nasilone lub nie występują, lub u których hipoglikemia występuje często. W takich

przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii, patrz Opis wybranych działań niepożądanych poniżej.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – pokrzywka, wysypka
	Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia*
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często – neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko – zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często – obrzęk

\* patrz Opis wybranych działań niepożądanych

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Reakcje anafilaktyczne*

Występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (w tym uogólniona wysypka skórna, świąd, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, lecz może stanowić zagrożenie życia.

### *Hipoglikemia*

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, nerwowość lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenie koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

W badaniach klinicznych częstość występowania hipoglikemii zmieniała się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii.

### *Lipodystrofia*

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru zmniejsza ryzyko wystąpienia takich reakcji.

### Dzieci i młodzież

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

### Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do hipoglikemii. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (od 0,5 mg do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez osobę wykonującą zawód medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w czasie od 10 do 15 minut po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**



Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim lub długim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi, insulina (ludzka).  
Kod ATC: A10AD01.

### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwienia wychwytu glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie insulina wiąże się z odpowiednimi receptorami. Działanie hipoglikemizujące insuliny wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby.

Mixtard jest insuliną dwufazową.

Początek działania występuje w ciągu ½ godziny, działanie maksymalne występuje między 2. a 8. godziną, a całkowity czas działania utrzymuje się do 24 godzin.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut. Działanie preparatu insuliny jest zatem określone wyłącznie przez charakterystykę wchłaniania.

Na proces ten wpływa wiele czynników (np. dawka insuliny, droga i miejsce podania, grubość podskórnej tkanki tłuszczowej, typ cukrzycy). Farmakokinetyka produktów insulinowych podlega zatem zmienności wewnątrz- i międzypersonicznej.

### Wchłanianie

Profil wchłaniania wynika głównie z faktu, że produkt jest mieszaniną preparatów insuliny charakteryzujących się odpowiednio szybkim i przedłużonym wchłanianiem. Maksymalne stężenie szybko działającej insuliny w osoczu występuje w ciągu od 1,5 do 2,5 godzin po podaniu podskórnym.

### Dystrybucja

Nie stwierdzono całkowitego wiązania z białkami osocza, z wyjątkiem krążących przeciwciał insulinowych (o ile są obecne).

### Metabolizm

Insulina ludzka jest rozkładana przez proteazę insulinową lub enzymy rozkładające insulinę i prawdopodobnie białkową izomerazę dwusiarczkową. Poznano wiele miejsc rozpadu (hydrolizy) cząsteczki insuliny ludzkiej; żaden z metabolitów pochodzący z procesu rozpadu nie jest aktywny.

### Eliminacja

Końcowy okres półtrwania insuliny jest zależny od szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej. Końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) jest więc raczej miarą wchłaniania niż eliminacji *per se* insuliny z osocza (okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut). Badania wykazały, że  $t_{1/2}$  wynosi około 5–10 godzin.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Chlorek cynku  
Glicerol  
Metakrezol  
Fenol  
Sodu wodorofosforan dwuwodny  
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)  
Kwas solny (do dostosowania pH)  
Siarczan protaminy  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Insulinowe produkty lecznicze powinny być dodawane tylko do tych związków, o których wiadomo, że nie powodują z nimi niezgodności.  
Nie dodawać zawiesin insuliny do płynów infuzyjnych.

## **6.3 Okres ważności**

Przed otwarciem: 30 miesięcy.

Podczas stosowania lub doraźny zapas: produkt może być przechowywany maksymalnie przez 6 tygodni. Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C). Nie zamrażać.

Podczas stosowania lub doraźny zapas: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem fiołkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka (szkło typu 1) zamknięta dyskiem (gumowym, wykonanym z bromobutyłu/poliizoprenu) i zabezpieczona plastikowym kapslem ochronnym, zawierająca 10 ml zawiesiny.

Wielkości opakowań to: 1 i 5 fiołek po 10 ml lub opakowanie zbiorcze 5 opakowań po 1 x 10 ml fiołce. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Igieł i strzykawek nie wolno przekazywać innym osobom.

Po wyjęciu fiołki Mixtard z lodówki, przed pierwszym użyciem, zaleca się doprowadzić fiołkę produktu Mixtard do temperatury pokojowej, a następnie wymieszać w sposób opisany w ulotce.

Nie stosować tego produktu leczniczego, jeśli wymieszana zawiesina nie jest jednolicie biała i mętna.

Nie wolno stosować produktu Mixtard, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien być poinformowany o konieczności wyrzucenia igły po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/231/003  
EU/1/02/231/004  
EU/1/02/231/037

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 7 października 2002  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mixtard 30 Penfill 100 jednostek międzynarodowych/ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek międzynarodowych rozpuszczalnej insuliny ludzkiej\* i insuliny ludzkiej\* izofanowej (NPH) w stosunku 30/70 (odpowiadające 3,5 mg).

\*Insulina ludzka otrzymywana jest w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Mixtard 30 zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że Mixtard 30 jest praktycznie „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Mętna, biała i wodnista zawiesina.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Mixtard jest wskazany w leczeniu cukrzycy.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Siła działania insuliny ludzkiej jest wyrażana w jednostkach międzynarodowych.

Dawkowanie produktu Mixtard ustalane jest indywidualnie i określone zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Mieszanki insulinowych produktów leczniczych są zwykle podawane raz lub dwa razy na dobę, gdy pożądanym jest szybki początek i przedłużony czas działania. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 jednostki międzynarodowej/kg mc./dobę. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku współistniejących chorób.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku $\geq 65$ lat)*

Produkt Mixtard może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszyć zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

### *Dzieci i młodzież*

Produkt Mixtard może być stosowany u dzieci i młodzieży.

### *Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych*

Podczas zmiany z insulinowych produktów leczniczych o pośrednim lub długim czasie działania, może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podawania produktu Mixtard.

W czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

### Sposób podawania

Produkt Mixtard jest dwufazową insuliną ludzką, będącą mieszaniną insuliny szybko działającej i długo działającej.

Produkt Mixtard podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w okolicę brzucha, w okolicę pośladka lub ramienia. Nigdy nie należy podawać zawiesin insuliny dożylnie.

Wstrzyknięcie w uniesiony fałd skóry zmniejsza ryzyko niezamierzonego podania domięśniowego. Po wstrzyknięciu igła powinna pozostać pod skórą przez co najmniej 6 sekund, aby mieć pewność, że wstrzyknięta została cała dawka insuliny. W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. Podskórne wstrzyknięcie w okolicę brzucha zapewnia szybsze wchłanianie niż w przypadku wstrzyknięć w inne miejsca. Czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i aktywności fizycznej pacjenta.

Wstrzyknięcie insuliny powinno być wykonane do 30 minut przed planowanym posiłkiem lub przekąską zawierającą węglowodany.

Nie stosować zawiesin insuliny w pompach insulinowych.

### Podawanie za pomocą systemu podawania insuliny

Mixtard Penfill przeznaczony jest do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist.

Do opakowania produktu Mixtard Penfill dołączona jest ulotka zawierająca szczegółową instrukcję użycia, do której należy się stosować.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed podróżą do innej strefy czasowej pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

### Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w przypadku cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: zwiększone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu.

W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

### Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny może prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, jeśli dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. Nie wolno wstrzykiwać produktu Mixtard w przypadku wystąpienia hipoglikemii lub jej podejrzenia. Po ustabilizowaniu stężenia glukozy we krwi może być konieczne dostosowanie dawki insuliny (patrz punkty 4.8 i 4.9).

U pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi znacznie zmniejszyło się, np. w wyniku intensywnego leczenia cukrzycy może dojść do zmiany wczesnych objawów hipoglikemii, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Równocześnie występujące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub mające wpływ na nadnercza, przysadkę mózgową lub tarczycę mogą spowodować potrzebę zmiany dawki insuliny.

Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu z objawami występującymi podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

### Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia insuliny, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka lub analog insuliny) i (lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Mixtard mogą wymagać większej liczby wstrzyknięć na dobę lub zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy leczenia.

### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia innymi insulinami obserwuje się reakcje w miejscu wstrzyknięcia, których objawami mogą być: ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Ciągłe zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru zmniejszają ryzyko wystąpienia takich reakcji. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem Mixtard.

### Stosowanie insuliny Mixtard w skojarzeniu z pioglitazonem

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem Mixtard. Jeśli stosuje się leczenie

skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Następujące produkty mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Następujące produkty mogą zwiększać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd i lanreotyd mogą zwiększać lub zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie ma ograniczeń w stosowaniu insuliny w leczeniu cukrzycy w okresie ciąży, ponieważ insulina nie przenika przez barierę łożyskową.

Zarówno hipoglikemia, jak i hiperglikemia, które mogą pojawić się w przypadku nieprawidłowo leczonej cukrzycy, zwiększają ryzyko wewnątrzmacicznego uszkodzenia płodu i jego śmierci. W okresie ciąży lub jej planowania, u pacjentek z cukrzycą zalecana jest zatem zwiększona kontrola stężenia glukozy we krwi i jego monitorowanie. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Zwykle po porodzie zapotrzebowanie na insulinę gwałtownie wraca do wartości sprzed okresu ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie ma ograniczeń w stosowaniu produktu Mixtard w okresie karmienia piersią. Leczenie insuliną matek karmiących piersią nie stwarza zagrożenia dla dziecka. Jednak może być konieczne dostosowanie dawki produktu Mixtard.

##### Płodność

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu insuliny ludzkiej na reprodukcję nie wykazały żadnego niepożądanego wpływu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do osłabienia zdolności koncentracji i zwolnienia czasu reakcji. Może to stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenci powinni być poinformowani o sposobach zapobiegania hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdu. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są mało nasilone lub nie występują, lub u których hipoglikemia występuje często. W takich

przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii, patrz Opis wybranych działań niepożądanych poniżej.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – pokrzywka, wysypka
	Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia*
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często – neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko – zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często – obrzęk

\* patrz Opis wybranych działań niepożądanych

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Reakcje anafilaktyczne*

Występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (w tym uogólniona wysypka skórna, świąd, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, lecz może stanowić zagrożenie życia.



### *Hipoglikemia*

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, nerwowość lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenie koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

W badaniach klinicznych częstość występowania hipoglikemii zmieniała się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii.

### *Lipodystrofia*

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru zmniejsza ryzyko wystąpienia takich reakcji.

### Dzieci i młodzież

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

### Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do hipoglikemii. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (od 0,5 mg do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez osobę wykonującą zawód medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w czasie od 10 do 15 minut po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim lub długim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi, insulina (ludzka).  
Kod ATC: A10AD01.

### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwienia wychwytu glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie insulina wiąże się z odpowiednimi receptorami. Działanie hipoglikemizujące insuliny wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby.

Mixtard jest insuliną dwufazową.

Początek działania występuje w ciągu ½ godziny, działanie maksymalne występuje między 2. a 8. godziną, a całkowity czas działania utrzymuje się do 24 godzin.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut. Działanie preparatu insuliny jest zatem określone wyłącznie przez charakterystykę wchłaniania.

Na proces ten wpływa wiele czynników (np. dawka insuliny, droga i miejsce podania, grubość podskórnej tkanki tłuszczowej, typ cukrzycy). Farmakokinetyka produktów insulinowych podlega zatem zmienności wewnątrz- i międzypersonicznej.

### Wchłanianie

Profil wchłaniania wynika głównie z faktu, że produkt jest mieszaniną preparatów insuliny charakteryzujących się odpowiednio szybkim i przedłużonym wchłanianiem. Maksymalne stężenie szybko działającej insuliny w osoczu występuje w ciągu od 1,5 do 2,5 godzin po podaniu podskórnym.

### Dystrybucja

Nie stwierdzono całkowitego wiązania z białkami osocza, z wyjątkiem krążących przeciwciał insulinowych (o ile są obecne).

### Metabolizm

Insulina ludzka jest rozkładana przez proteazę insulinową lub enzymy rozkładające insulinę i prawdopodobnie białkową izomerazę dwusiarczkową. Poznano wiele miejsc rozpadu (hydrolizy) cząsteczki insuliny ludzkiej; żaden z metabolitów pochodzący z procesu rozpadu nie jest aktywny.

### Eliminacja

Końcowy okres półtrwania insuliny jest zależny od szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej. Końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) jest więc raczej miarą wchłaniania niż eliminacji *per se* insuliny z osocza (okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut). Badania wykazały, że  $t_{1/2}$  wynosi około 5–10 godzin.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Chlorek cynku  
Glicerol  
Metakrezol  
Fenol  
Sodu wodorofosforan dwuwodny  
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)  
Kwas solny (do dostosowania pH)  
Siarczan protaminy  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Insulinowe produkty lecznicze powinny być dodawane tylko do tych związków, o których wiadomo, że nie powodują z nimi niezgodności.  
Nie dodawać zawiesin insuliny do płynów infuzyjnych.

## **6.3 Okres ważności**

Przed otwarciem: 30 miesięcy.

Podczas stosowania lub doraźny zapas: produkt może być przechowywany maksymalnie przez 6 tygodni. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C). Nie zamrażać.

Podczas stosowania lub doraźny zapas: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem wkład przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Wkład (szkło typu 1) wyposażony w tłok (z bromobutyłu) i gumowe zamknięcie (z bromobutyłu/poliizoprenu), zawierający 3 ml zawiesiny. Wkład zawiera szklaną kulkę umożliwiającą przywrócenie insuliny postaci zawiesiny.

Wielkości opakowań to: 1, 5 i 10 wkładów. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Igieł i produktu Mixtard Penfill nie wolno przekazywać innym osobom. Nie napełniać wkładu ponownie.

Po wyjęciu Mixtard Penfill z lodówki, przed pierwszym użyciem, zaleca się doprowadzić Mixtard Penfill do temperatury pokojowej, a następnie wymieszać w sposób opisany w ulotce.

Nie stosować tego produktu leczniczego, jeśli wymieszana zawiesina nie jest jednolicie biała i mętna.

Nie wolno stosować produktu Mixtard, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien być poinformowany o konieczności wyrzucenia igły po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/231/011  
EU/1/02/231/012  
EU/1/02/231/013

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 7 października 2002  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mixtard 40 Penfill 100 jednostek międzynarodowych/ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek międzynarodowych rozpuszczalnej insuliny ludzkiej\* i insuliny ludzkiej\* izofanowej (NPH) w stosunku 40/60 (odpowiadające 3,5 mg).

\*Insulina ludzka otrzymywana jest w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Mixtard 40 zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że Mixtard 40 jest praktycznie „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Mętna, biała i wodnista zawiesina.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Mixtard jest wskazany w leczeniu cukrzycy.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Siła działania insuliny ludzkiej jest wyrażana w jednostkach międzynarodowych.

Dawkowanie produktu Mixtard ustalane jest indywidualnie i określone zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Mieszanki insulinowych produktów leczniczych są zwykle podawane raz lub dwa razy na dobę, gdy pożądanym jest szybki początek i przedłużony czas działania. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 jednostki międzynarodowej/kg mc./dobę. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku współistniejących chorób.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku $\geq 65$ lat)*

Produkt Mixtard może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszyć zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

### *Dzieci i młodzież*

Produkt Mixtard może być stosowany u dzieci i młodzieży.

### *Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych*

Podczas zmiany z insulinowych produktów leczniczych o pośrednim lub długim czasie działania, może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podawania produktu Mixtard.

W czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

### Sposób podawania

Produkt Mixtard jest dwufazową insuliną ludzką, będącą mieszaniną insuliny szybko działającej i długo działającej.

Produkt Mixtard podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w okolicę brzucha, w okolicę pośladka lub ramienia. Nigdy nie należy podawać zawiesin insuliny dożylnie.

Wstrzyknięcie w uniesiony fałd skóry zmniejsza ryzyko niezamierzonego podania domięśniowego. Po wstrzyknięciu igła powinna pozostać pod skórą przez co najmniej 6 sekund, aby mieć pewność, że wstrzyknięta została cała dawka insuliny.

W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. Podskórne wstrzyknięcie w okolicę brzucha zapewnia szybsze wchłanianie niż w przypadku wstrzyknięć w inne miejsca. Czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i aktywności fizycznej pacjenta.

Wstrzyknięcie insuliny powinno być wykonane do 30 minut przed planowanym posiłkiem lub przekąską zawierającą węglowodany.

Nie stosować zawiesin insuliny w pompach insulinowych.

### Podawanie za pomocą systemu podawania insuliny

Mixtard Penfill przeznaczony jest do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist.

Do opakowania produktu Mixtard Penfill dołączona jest ulotka zawierająca szczegółową instrukcję użycia, do której należy się stosować.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed podróżą do innej strefy czasowej pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

### Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w przypadku cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: zwiększone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu.

W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

### Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny może prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, jeśli dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. Nie wolno wstrzykiwać produktu Mixtard w przypadku wystąpienia hipoglikemii lub jej podejrzenia. Po ustabilizowaniu stężenia glukozy we krwi może być konieczne dostosowanie dawki insuliny (patrz punkty 4.8 i 4.9).

U pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi znacznie zmniejszyło się, np. w wyniku intensywnego leczenia cukrzycy może dojść do zmiany wczesnych objawów hipoglikemii, o czym powinni zostać poinformowani.

U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Równocześnie występujące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub mające wpływ na nadnercza, przysadkę mózgową lub tarczycę mogą spowodować potrzebę zmiany dawki insuliny.

Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu z objawami występującymi podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

### Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia insuliny, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka lub analog insuliny) i (lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Mixtard mogą wymagać większej liczby wstrzyknięć na dobę lub zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy leczenia.

### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia innymi insulinami obserwuje się reakcje w miejscu wstrzyknięcia, których objawami mogą być: ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Ciągłe zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru zmniejszają ryzyko wystąpienia takich reakcji. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem Mixtard.

### Stosowanie insuliny Mixtard w skojarzeniu z pioglitazonem

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku

rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem Mixtard. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Następujące produkty mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminoooksydazy (MAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Następujące produkty mogą zwiększać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd i lanreotyd mogą zwiększać lub zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie ma ograniczeń w stosowaniu insuliny w leczeniu cukrzycy w okresie ciąży, ponieważ insulina nie przenika przez barierę łożyskową.

Zarówno hipoglikemia, jak i hiperglikemia, które mogą pojawić się w przypadku nieprawidłowo leczonej cukrzycy, zwiększają ryzyko wewnątrzmacicznego uszkodzenia płodu i jego śmierci. W okresie ciąży lub jej planowania, u pacjentek z cukrzycą zalecana jest zatem zwiększona kontrola stężenia glukozy we krwi i jego monitorowanie. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Zwykle po porodzie zapotrzebowanie na insulinę gwałtownie wraca do wartości sprzed okresu ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie ma ograniczeń w stosowaniu produktu Mixtard w okresie karmienia piersią. Leczenie insuliną matek karmiących piersią nie stwarza zagrożenia dla dziecka. Jednak może być konieczne dostosowanie dawki produktu Mixtard.

##### Płodność

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu insuliny ludzkiej na reprodukcję nie wykazały żadnego niepożądanego wpływu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do osłabienia zdolności koncentracji i zwolnienia czasu reakcji. Może to stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenci powinni być poinformowani o sposobach zapobiegania hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdu. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię



są mało nasilone lub nie występują, lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii, patrz Opis wybranych działań niepożądanych poniżej.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – pokrzywka, wysypka
	Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia*
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często – neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko – zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często – obrzęk

\* patrz Opis wybranych działań niepożądanych

##### Opis wybranych działań niepożądanych

###### *Reakcje anafilaktyczne*

Występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (w tym uogólniona wysypka skórna, świąd, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, lecz może stanowić zagrożenie życia.

### *Hipoglikemia*

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, nerwowość lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenie koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

W badaniach klinicznych częstość występowania hipoglikemii zmieniała się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii.

### *Lipodystrofia*

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru zmniejsza ryzyko wystąpienia takich reakcji.

### Dzieci i młodzież

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

### Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#)**.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do hipoglikemii. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (od 0,5 mg do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez osobę wykonującą zawód medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w czasie od 10 do 15 minut po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim lub długim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi, insulina (ludzka).  
Kod ATC: A10AD01.

### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwienia wychwytu glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie insulina wiąże się z odpowiednimi receptorami. Działanie hipoglikemizujące insuliny wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby.

Mixtard jest insuliną dwufazową.

Początek działania występuje w ciągu ½ godziny, działanie maksymalne występuje między 2. a 8. godziną, a całkowity czas działania utrzymuje się do 24 godzin.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut. Działanie preparatu insuliny jest zatem określone wyłącznie przez charakterystykę wchłaniania.

Na proces ten wpływa wiele czynników (np. dawka insuliny, droga i miejsce podania, grubość podskórnej tkanki tłuszczowej, typ cukrzycy). Farmakokinetyka produktów insulinowych podlega zatem zmienności wewnątrz- i międzypersonicznej.

### Wchłanianie

Profil wchłaniania wynika głównie z faktu, że produkt jest mieszaniną preparatów insuliny charakteryzujących się odpowiednio szybkim i przedłużonym wchłanianiem. Maksymalne stężenie szybko działającej insuliny w osoczu występuje w ciągu od 1,5 do 2,5 godzin po podaniu podskórnym.

### Dystrybucja

Nie stwierdzono całkowitego wiązania z białkami osocza, z wyjątkiem krążących przeciwciał insulinowych (o ile są obecne).

### Metabolizm

Insulina ludzka jest rozkładana przez proteazę insulinową lub enzymy rozkładające insulinę i prawdopodobnie białkową izomerazę dwusiarczkową. Poznano wiele miejsc rozpadu (hydrolizy) cząsteczki insuliny ludzkiej; żaden z metabolitów pochodzący z procesu rozpadu nie jest aktywny.

### Eliminacja

Końcowy okres półtrwania insuliny jest zależny od szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej. Końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) jest więc raczej miarą wchłaniania niż eliminacji *per se* insuliny z osocza (okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut). Badania wykazały, że  $t_{1/2}$  wynosi około 5–10 godzin.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Chlorek cynku  
Glicerol  
Metakrezol  
Fenol  
Sodu wodorofosforan dwuwodny  
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)  
Kwas solny (do dostosowania pH)  
Siarczan protaminy  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Insulinowe produkty lecznicze powinny być dodawane tylko do tych związków, o których wiadomo, że nie powodują z nimi niezgodności.  
Nie dodawać zawiesin insuliny do płynów infuzyjnych.

### **6.3 Okres ważności**

Przed otwarciem: 30 miesięcy.

Podczas stosowania lub doraźny zapas: produkt może być przechowywany maksymalnie przez 6 tygodni. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C). Nie zamrażać.

Podczas stosowania lub doraźny zapas: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem wkład przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Wkład (szkło typu 1) wyposażony w tłok (z bromobutyli) i gumowe zamknięcie (z bromobutyli/poliizoprenu), zawierający 3 ml zawiesiny. Wkład zawiera szklaną kulkę umożliwiającą przywrócenie insuliny postaci zawiesiny.

Wielkości opakowań to: 1, 5 i 10 wkładów. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Igieł i produktu Mixtard Penfill nie wolno przekazywać innym osobom. Nie napełniać wkładu ponownie.

Po wyjęciu Mixtard Penfill z lodówki, przed pierwszym użyciem, zaleca się doprowadzić Mixtard Penfill do temperatury pokojowej, a następnie wymieszać w sposób opisany w ulotce.

Nie stosować tego produktu leczniczego, jeśli wymieszana zawiesina nie jest jednolicie biała i mętna.

Nie wolno stosować produktu Mixtard, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien być poinformowany o konieczności wyrzucenia igły po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/231/014  
EU/1/02/231/015  
EU/1/02/231/016

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 7 października 2002  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mixtard 50 Penfill 100 jednostek międzynarodowych/ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek międzynarodowych rozpuszczalnej insuliny ludzkiej\* i insuliny ludzkiej\* izofanowej (NPH) w stosunku 50/50 (odpowiadające 3,5 mg).

\*Insulina ludzka otrzymywana jest w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Mixtard 50 zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że Mixtard 50 jest praktycznie „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Mętna, biała i wodnista zawiesina.

## 4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Mixtard jest wskazany w leczeniu cukrzycy.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Siła działania insuliny ludzkiej jest wyrażana w jednostkach międzynarodowych.

Dawkowanie produktu Mixtard ustalane jest indywidualnie i określone zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Mieszanki insulinowych produktów leczniczych są zwykle podawane raz lub dwa razy na dobę, gdy pożądanym jest szybki początek i przedłużony czas działania. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 jednostki międzynarodowej/kg mc./dobę. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku współistniejących chorób.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku $\geq 65$ lat)*

Produkt Mixtard może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszyć zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

### *Dzieci i młodzież*

Produkt Mixtard może być stosowany u dzieci i młodzieży.

### *Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych*

Podczas zmiany z insulinowych produktów leczniczych o pośrednim lub długim czasie działania, może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podawania produktu Mixtard.

W czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

### Sposób podawania

Produkt Mixtard jest dwufazową insuliną ludzką, będącą mieszaniną insuliny szybko działającej i długo działającej.

Produkt Mixtard podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w okolicę brzucha, w okolicę pośladka lub ramienia. Nigdy nie należy podawać zawiesin insuliny dożylnie.

Wstrzyknięcie w uniesiony fałd skóry zmniejsza ryzyko niezamierzonego podania domięśniowego. Po wstrzyknięciu igła powinna pozostać pod skórą przez co najmniej 6 sekund, aby mieć pewność, że wstrzyknięta została cała dawka insuliny.

W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. Podskórne wstrzyknięcie w okolicę brzucha zapewnia szybsze wchłanianie niż w przypadku wstrzyknięć w inne miejsca. Czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i aktywności fizycznej pacjenta.

Wstrzyknięcie insuliny powinno być wykonane do 30 minut przed planowanym posiłkiem lub przekąską zawierającą węglowodany.

Nie stosować zawiesin insuliny w pompach insulinowych.

### Podawanie za pomocą systemu podawania insuliny

Mixtard Penfill przeznaczony jest do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist.

Do opakowania produktu Mixtard Penfill dołączona jest ulotka zawierająca szczegółową instrukcję użycia, do której należy się stosować.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed podróżą do innej strefy czasowej pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

### Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w przypadku cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: zwiększone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu.

W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

### Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny może prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, jeśli dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. Nie wolno wstrzykiwać produktu Mixtard w przypadku wystąpienia hipoglikemii lub jej podejrzenia. Po ustabilizowaniu stężenia glukozy we krwi może być konieczne dostosowanie dawki insuliny (patrz punkty 4.8 i 4.9).

U pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi znacznie zmniejszyło się, np. w wyniku intensywnego leczenia cukrzycy może dojść do zmiany wczesnych objawów hipoglikemii, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Równocześnie występujące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub mające wpływ na nadnercza, przysadkę mózgową lub tarczycę mogą spowodować potrzebę zmiany dawki insuliny.

Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu z objawami występującymi podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

### Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia insuliny, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka lub analog insuliny) i (lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Mixtard mogą wymagać większej liczby wstrzyknięć na dobę lub zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy leczenia.

### Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia innymi insulinami obserwuje się reakcje w miejscu wstrzyknięcia, których objawami mogą być: ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Ciągłe zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru zmniejszają ryzyko wystąpienia takich reakcji. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem Mixtard.

### Stosowanie insuliny Mixtard w skojarzeniu z pioglitazonem

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem Mixtard. Jeśli stosuje się leczenie



skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Następujące produkty mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Następujące produkty mogą zwiększać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd i lanreotyd mogą zwiększać lub zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie ma ograniczeń w stosowaniu insuliny w leczeniu cukrzycy w okresie ciąży, ponieważ insulina nie przenika przez barierę łożyskową.

Zarówno hipoglikemia, jak i hiperglikemia, które mogą pojawić się w przypadku nieprawidłowo leczonej cukrzycy, zwiększają ryzyko wewnątrzmacicznego uszkodzenia płodu i jego śmierci. W okresie ciąży lub jej planowania, u pacjentek z cukrzycą zalecana jest zatem zwiększona kontrola stężenia glukozy we krwi i jego monitorowanie. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Zwykle po porodzie zapotrzebowanie na insulinę gwałtownie wraca do wartości sprzed okresu ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie ma ograniczeń w stosowaniu produktu Mixtard w okresie karmienia piersią. Leczenie insuliną matek karmiących piersią nie stwarza zagrożenia dla dziecka. Jednak może być konieczne dostosowanie dawki produktu Mixtard.

##### Płodność

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu insuliny ludzkiej na reprodukcję nie wykazały żadnego niepożądanego wpływu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do osłabienia zdolności koncentracji i zwolnienia czasu reakcji. Może to stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenci powinni być poinformowani o sposobach zapobiegania hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdu. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są mało nasilone lub nie występują, lub u których hipoglikemia występuje często. W takich

przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii, patrz Opis wybranych działań niepożądanych poniżej.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – pokrzywka, wysypka
	Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia*
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często – neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko – zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często – obrzęk

\* patrz Opis wybranych działań niepożądanych

### Opis wybranych działań niepożądanych

#### *Reakcje anafilaktyczne*

Występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (w tym uogólniona wysypka skórna, świąd, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, lecz może stanowić zagrożenie życia.

### *Hipoglikemia*

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, nerwowość lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenie koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

W badaniach klinicznych częstość występowania hipoglikemii zmieniała się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii.

### *Lipodystrofia*

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru zmniejsza ryzyko wystąpienia takich reakcji.

### Dzieci i młodzież

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

### Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem **krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#)**.

## **4.9 Przedawkowanie**

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do hipoglikemii. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (od 0,5 mg do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez osobę wykonującą zawód medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w czasie od 10 do 15 minut po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim lub długim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi, insulina (ludzka).  
Kod ATC: A10AD01.

### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwienia wychwytu glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie insulina wiąże się z odpowiednimi receptorami. Działanie hipoglikemizujące insuliny wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby.

Mixtard jest insuliną dwufazową.

Początek działania występuje w ciągu ½ godziny, działanie maksymalne występuje między 2. a 8. godziną, a całkowity czas działania utrzymuje się do 24 godzin.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut. Działanie preparatu insuliny jest zatem określone wyłącznie przez charakterystykę wchłaniania.

Na proces ten wpływa wiele czynników (np. dawka insuliny, droga i miejsce podania, grubość podskórnej tkanki tłuszczowej, typ cukrzycy). Farmakokinetyka produktów insulinowych podlega zatem zmienności wewnątrz- i międzypersonicznej.

### Wchłanianie

Profil wchłaniania wynika głównie z faktu, że produkt jest mieszaniną preparatów insuliny charakteryzujących się odpowiednio szybkim i przedłużonym wchłanianiem. Maksymalne stężenie szybko działającej insuliny w osoczu występuje w ciągu od 1,5 do 2,5 godzin po podaniu podskórnym.

### Dystrybucja

Nie stwierdzono całkowitego wiązania z białkami osocza, z wyjątkiem krążących przeciwciał insulinowych (o ile są obecne).

### Metabolizm

Insulina ludzka jest rozkładana przez proteazę insulinową lub enzymy rozkładające insulinę i prawdopodobnie białkową izomerazę dwusiarczkową. Poznano wiele miejsc rozpadu (hydrolizy) cząsteczki insuliny ludzkiej; żaden z metabolitów pochodzący z procesu rozpadu nie jest aktywny.

### Eliminacja

Końcowy okres półtrwania insuliny jest zależny od szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej. Końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) jest więc raczej miarą wchłaniania niż eliminacji *per se* insuliny z osocza (okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut). Badania wykazały, że  $t_{1/2}$  wynosi około 5–10 godzin.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

## **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Chlorek cynku  
Glicerol  
Metakrezol  
Fenol  
Sodu wodorofosforan dwuwodny  
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)  
Kwas solny (do dostosowania pH)  
Siarczan protaminy  
Woda do wstrzykiwań

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Insulinowe produkty lecznicze powinny być dodawane tylko do tych związków, o których wiadomo, że nie powodują z nimi niezgodności.  
Nie dodawać zawiesin insuliny do płynów infuzyjnych.

## **6.3 Okres ważności**

Przed otwarciem: 30 miesięcy.

Podczas stosowania lub doraźny zapas: produkt może być przechowywany maksymalnie przez 6 tygodni. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

## **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C). Nie zamrażać.

Podczas stosowania lub doraźny zapas: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem wkład przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Wkład (szkło typu 1) wyposażony w tłok (z bromobutyłu) i gumowe zamknięcie (z bromobutyłu/poliizoprenu), zawierający 3 ml zawiesiny. Wkład zawiera szklaną kulkę umożliwiającą przywrócenie insuliny postaci zawiesiny.

Wielkości opakowań to: 1, 5 i 10 wkładów. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

## **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Igieł i produktu Mixtard Penfill nie wolno przekazywać innym osobom. Nie napełniać wkładu ponownie.

Po wyjęciu Mixtard Penfill z lodówki, przed pierwszym użyciem, zaleca się doprowadzić Mixtard Penfill do temperatury pokojowej, a następnie wymieszać w sposób opisany w ulotce.

Nie stosować tego produktu leczniczego, jeśli wymieszana zawiesina nie jest jednolicie biała i mętna.

Nie wolno stosować produktu Mixtard, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien być poinformowany o konieczności wyrzucenia igły po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 7 października 2002  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mixtard 30 InnoLet 100 jednostek międzynarodowych/ml zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek międzynarodowych rozpuszczalnej insuliny ludzkiej\* i insuliny ludzkiej\* izofanowej (NPH) w stosunku 30/70 (odpowiadające 3,5 mg).

\*Insulina ludzka otrzymywana jest w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Mixtard 30 zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że Mixtard 30 jest praktycznie „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Mętna, biała i wodnista zawiesina.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Mixtard jest wskazany w leczeniu cukrzycy.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Siła działania insuliny ludzkiej jest wyrażana w jednostkach międzynarodowych.

Dawkowanie produktu Mixtard ustalane jest indywidualnie i określone zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Mieszaniny insulinowych produktów leczniczych są zwykle podawane raz lub dwa razy na dobę, gdy pożądanym jest szybki początek i przedłużony czas działania. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 jednostki międzynarodowej/kg mc./dobę. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku współistniejących chorób.

#### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku  $\geq 65$  lat)*

Produkt Mixtard może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszyć zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

### *Dzieci i młodzież*

Produkt Mixtard może być stosowany u dzieci i młodzieży.

### *Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych*

Podczas zmiany z insulinowych produktów leczniczych o pośrednim lub długim czasie działania, może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podawania produktu Mixtard.

W czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

### Sposób podawania

Produkt Mixtard jest dwufazową insuliną ludzką, będącą mieszaniną insuliny szybko działającej i długo działającej.

Produkt Mixtard podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w okolicę brzucha, w okolicę pośladka lub ramienia. Nigdy nie należy podawać zawiesin insuliny dożylnie.

Wstrzyknięcie w uniesiony fałd skóry zmniejsza ryzyko niezamierzonego podania domięśniowego. Po wstrzyknięciu igła powinna pozostać pod skórą przez co najmniej 6 sekund, aby mieć pewność, że wstrzyknięta została cała dawka insuliny.

W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. Podskórne wstrzyknięcie w okolicę brzucha zapewnia szybsze wchłanianie niż w przypadku wstrzyknięć w inne miejsca. Czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i aktywności fizycznej pacjenta.

Wstrzyknięcie insuliny powinno być wykonane do 30 minut przed planowanym posiłkiem lub przekąską zawierającą węglowodany.

Nie stosować zawiesin insuliny w pompach insulinowych.

### Podawanie za pomocą wstrzykiwacza InnoLet

Mixtard InnoLet jest fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczem przeznaczonym do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm. Wstrzykiwacz InnoLet umożliwia wybór dawki w zakresie od 1 do 50 jednostek, z dokładnością do 1 jednostki.

Do opakowania produktu Mixtard InnoLet dołączona jest ulotka zawierająca szczegółową instrukcję użycia, do której należy się stosować.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed podróżą do innej strefy czasowej pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.



## Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w przypadku cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej. Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: zwiększone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu.

W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

## Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny może prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, jeśli dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. Nie wolno wstrzykiwać produktu Mixtard w przypadku wystąpienia hipoglikemii lub jej podejrzenia. Po ustabilizowaniu stężenia glukozy we krwi może być konieczne dostosowanie dawki insuliny (patrz punkty 4.8 i 4.9).

U pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi znacznie zmniejszyło się, np. w wyniku intensywnego leczenia cukrzycy może dojść do zmiany wczesnych objawów hipoglikemii, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Równocześnie występujące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub mające wpływ na nadnercza, przysadkę mózgową lub tarczycę mogą spowodować potrzebę zmiany dawki insuliny.

Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu z objawami występującymi podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

## Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia insuliny, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka lub analog insuliny) i (lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Mixtard mogą wymagać większej liczby wstrzyknięć na dobę lub zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy leczenia.

## Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia innymi insulinami obserwuje się reakcje w miejscu wstrzyknięcia, których objawami mogą być: ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Ciągłe zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru zmniejszają ryzyko wystąpienia takich reakcji. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem Mixtard.

## Stosowanie insuliny Mixtard w skojarzeniu z pioglitazonem

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju

niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem Mixtard. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Następujące produkty mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminoooksydazy (MAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Następujące produkty mogą zwiększać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd i lanreotyd mogą zwiększać lub zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie ma ograniczeń w stosowaniu insuliny w leczeniu cukrzycy w okresie ciąży, ponieważ insulina nie przenika przez barierę łożyskową.

Zarówno hipoglikemia, jak i hiperglikemia, które mogą pojawić się w przypadku nieprawidłowo leczonej cukrzycy, zwiększają ryzyko wewnątrzmacicznego uszkodzenia płodu i jego śmierci. W okresie ciąży lub jej planowania, u pacjentek z cukrzycą zalecana jest zatem zwiększona kontrola stężenia glukozy we krwi i jego monitorowanie. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Zwykle po porodzie zapotrzebowanie na insulinę gwałtownie wraca do wartości sprzed okresu ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie ma ograniczeń w stosowaniu produktu Mixtard w okresie karmienia piersią. Leczenie insuliną matek karmiących piersią nie stwarza zagrożenia dla dziecka. Jednak może być konieczne dostosowanie dawki produktu Mixtard.

##### Płodność

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu insuliny ludzkiej na reprodukcję nie wykazały żadnego niepożądanego wpływu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do osłabienia zdolności koncentracji i zwolnienia czasu reakcji. Może to stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenci powinni być poinformowani o sposobach zapobiegania hipoglikemii podczas prowadzenia

pojazdu. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są mało nasilone lub nie występują, lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii, patrz Opis wybranych działań niepożądanych poniżej.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – pokrzywka, wysypka
	Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia*
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często – neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko – zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często – obrzęk

\* patrz Opis wybranych działań niepożądanych

##### Opis wybranych działań niepożądanych

###### *Reakcje anafilaktyczne*

Występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (w tym uogólniona wysypka skórna, świąd, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca

i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, lecz może stanowić zagrożenie życia.

#### *Hipoglikemia*

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, nerwowość lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenie koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

W badaniach klinicznych częstość występowania hipoglikemii zmieniała się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii.

#### *Lipodystrofia*

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru zmniejsza ryzyko wystąpienia takich reakcji.

#### Dzieci i młodzież

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

#### Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do hipoglikemii. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (od 0,5 mg do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez osobę wykonującą zawód medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w czasie od 10 do 15 minut po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim lub długim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi, insulina (ludzka).  
Kod ATC: A10AD01.

### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwienia wychwytu glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie insulina wiąże się z odpowiednimi receptorami. Działanie hipoglikemizujące insuliny wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby.

Mixtard jest insuliną dwufazową.

Początek działania występuje w ciągu ½ godziny, działanie maksymalne występuje między 2. a 8. godziną, a całkowity czas działania utrzymuje się do 24 godzin.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut. Działanie preparatu insuliny jest zatem określone wyłącznie przez charakterystykę wchłaniania.

Na proces ten wpływa wiele czynników (np. dawka insuliny, droga i miejsce podania, grubość podskórnej tkanki tłuszczowej, typ cukrzycy). Farmakokinetyka produktów insulinowych podlega zatem zmienności wewnątrz- i międzypersonicznej.

### Wchłanianie

Profil wchłaniania wynika głównie z faktu, że produkt jest mieszaniną preparatów insuliny charakteryzujących się odpowiednio szybkim i przedłużonym wchłanianiem. Maksymalne stężenie szybko działającej insuliny w osoczu występuje w ciągu od 1,5 do 2,5 godzin po podaniu podskórnym.

### Dystrybucja

Nie stwierdzono całkowitego wiązania z białkami osocza, z wyjątkiem krążących przeciwciał insulinowych (o ile są obecne).

### Metabolizm

Insulina ludzka jest rozkładana przez proteazę insulinową lub enzymy rozkładające insulinę i prawdopodobnie białkową izomerazę dwusiarczkową. Poznano wiele miejsc rozpadu (hydrolizy) cząsteczki insuliny ludzkiej; żaden z metabolitów pochodzący z procesu rozpadu nie jest aktywny.

### Eliminacja

Końcowy okres półtrwania insuliny jest zależny od szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej. Końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) jest więc raczej miarą wchłaniania niż eliminacji *per se* insuliny z osocza (okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut). Badania wykazały, że  $t_{1/2}$  wynosi około 5–10 godzin.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Chlorek cynku  
Glicerol  
Metakrezol  
Fenol  
Sodu wodorofosforan dwuwodny  
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)  
Kwas solny (do dostosowania pH)  
Siarczan protaminy  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Insulinowe produkty lecznicze powinny być dodawane tylko do tych związków, o których wiadomo, że nie powodują z nimi niezgodności.

Nie dodawać zawiesin insuliny do płynów infuzyjnych.

### **6.3 Okres ważności**

Przed otwarciem: 30 miesięcy.

Podczas stosowania lub doraźny zapas: produkt może być przechowywany maksymalnie przez 6 tygodni. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C). Nie zamrażać.

Podczas stosowania lub doraźny zapas: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem, wstrzykiwacz należy przechowywać zamknięty nasadką.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Wkład (szkło typu 1) wyposażony w tłok (z bromobutyli) i gumowe zamknięcie (z bromobutyli/poliizoprenu), zawierający 3 ml zawiesiny w fabrycznie napełnionym, wielodawkowym jednorazowym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu. Wkład zawiera szklaną kulkę umożliwiającą przywrócenie insuliny postaci zawiesiny.

Wielkości opakowań to: 1, 5 i 10 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Igieł i produktu Mixtard InnoLet nie wolno przekazywać innym osobom. Nie napełniać wkładu ponownie.

Po wyjęciu Mixtard InnoLet z lodówki, przed pierwszym użyciem, zaleca się doprowadzić Mixtard InnoLet do temperatury pokojowej, a następnie wymieszać w sposób opisany w ulotce.

Nie stosować tego produktu leczniczego, jeśli wymieszana zawiesina nie jest jednolicie biała i mętna.

Nie wolno stosować produktu Mixtard, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien być poinformowany o konieczności wyrzucenia igły po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/231/030  
EU/1/02/231/031  
EU/1/02/231/032

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 7 października 2002  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2007

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mixtard 30 FlexPen 100 jednostek międzynarodowych/ml zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek międzynarodowych rozpuszczalnej insuliny ludzkiej\* i insuliny ludzkiej\* izofanowej (NPH) w stosunku 30/70 (odpowiadające 3,5 mg).

\*Insulina ludzka otrzymywana jest w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA.

### Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Mixtard 30 zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że Mixtard 30 jest praktycznie „wolny od sodu”.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Zawiesina do wstrzykiwań.

Mętna, biała i wodnista zawiesina.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Mixtard jest wskazany w leczeniu cukrzycy.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

Siła działania insuliny ludzkiej jest wyrażana w jednostkach międzynarodowych.

Dawkowanie produktu Mixtard ustalane jest indywidualnie i określone zgodnie z zapotrzebowaniem pacjenta. Mieszaniny insulinowych produktów leczniczych są zwykle podawane raz lub dwa razy na dobę, gdy pożądanym jest szybki początek i przedłużony czas działania. W celu optymalnej kontroli glikemii należy monitorować stężenie glukozy we krwi.

Indywidualne zapotrzebowanie na insulinę wynosi zwykle od 0,3 do 1,0 jednostki międzynarodowej/kg mc./dobę. Dostosowanie dawki może być konieczne w przypadku, gdy pacjenci zwiększają aktywność fizyczną, zmieniają dotychczas stosowaną dietę lub w przypadku współistniejących chorób.

#### Szczególne grupy pacjentów

*Pacjenci w podeszłym wieku (w wieku  $\geq 65$  lat)*

Produkt Mixtard może być stosowany u pacjentów w podeszłym wieku.

U pacjentów w podeszłym wieku zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.



### *Zaburzenia czynności nerek i wątroby*

Zaburzenia czynności nerek lub wątroby mogą zmniejszyć zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby zaleca się szczególnie staranne monitorowanie stężenia glukozy we krwi oraz indywidualne dostosowanie dawki insuliny.

### *Dzieci i młodzież*

Produkt Mixtard może być stosowany u dzieci i młodzieży.

### *Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych*

Podczas zmiany z insulinowych produktów leczniczych o pośrednim lub długim czasie działania, może być konieczne dostosowanie dawki i czasu podawania produktu Mixtard.

W czasie zmiany stosowanego rodzaju insuliny i kilka tygodni po zmianie zaleca się dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

### Sposób podawania

Produkt Mixtard jest dwufazową insuliną ludzką, będącą mieszaniną insuliny szybko działającej i długo działającej.

Produkt Mixtard podawany jest we wstrzyknięciu podskórnym w udo, w okolicę brzucha, w okolicę pośladka lub ramienia. Nigdy nie należy podawać zawiesin insuliny dożylnie.

Wstrzyknięcie w uniesiony fałd skóry zmniejsza ryzyko niezamierzonego podania domięśniowego. Po wstrzyknięciu igła powinna pozostać pod skórą przez co najmniej 6 sekund, aby mieć pewność, że wstrzyknięta została cała dawka insuliny.

W celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii, miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru. Podskórne wstrzyknięcie w okolicę brzucha zapewnia szybsze wchłanianie niż w przypadku wstrzyknięć w inne miejsca. Czas działania może różnić się w zależności od dawki, miejsca wstrzyknięcia, przepływu krwi, temperatury i aktywności fizycznej pacjenta.

Wstrzyknięcie insuliny powinno być wykonane do 30 minut przed planowanym posiłkiem lub przekąską zawierającą węglowodany.

Nie stosować zawiesin insuliny w pompach insulinowych.

### Podawanie za pomocą wstrzykiwacza FlexPen

Mixtard FlexPen jest fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczem przeznaczonym do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm. Wstrzykiwacz FlexPen umożliwia wybór dawki w zakresie od 1 do 60 jednostek, z dokładnością do 1 jednostki.

Do opakowania produktu Mixtard FlexPen dołączona jest ulotka zawierająca szczegółową instrukcję użycia, do której należy się stosować.

## **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

## **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Przed podróżą do innej strefy czasowej pacjent powinien skonsultować się z lekarzem, gdyż może być konieczne przyjmowanie insuliny i posiłków o innych porach.

## Hiperglikemia

Nieodpowiednie dawkowanie lub przerwanie leczenia, szczególnie w przypadku cukrzycy typu 1, może prowadzić do hiperglikemii i cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii pojawiają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: zwiększone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu.

W cukrzycy typu 1 nieleczona hiperglikemia może prowadzić do cukrzycowej kwasicy ketonowej, która stanowi zagrożenie życia.

## Hipoglikemia

Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny może prowadzić do hipoglikemii.

Hipoglikemia może wystąpić, jeśli dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania na insulinę. Nie wolno wstrzykiwać produktu Mixtard w przypadku wystąpienia hipoglikemii lub jej podejrzenia. Po ustabilizowaniu stężenia glukozy we krwi może być konieczne dostosowanie dawki insuliny (patrz punkty 4.8 i 4.9).

U pacjentów, u których stężenie glukozy we krwi znacznie zmniejszyło się, np. w wyniku intensywnego leczenia cukrzycy może dojść do zmiany wczesnych objawów hipoglikemii, o czym powinni zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Równocześnie występujące choroby, zwłaszcza zakażenia i stany gorączkowe zwykle zwiększają zapotrzebowanie pacjenta na insulinę. Współistniejące choroby nerek, wątroby lub mające wpływ na nadnercza, przysadkę mózgową lub tarczycę mogą spowodować potrzebę zmiany dawki insuliny.

Jeśli pacjent zmienia leczenie z jednego typu insulinowego produktu leczniczego na inny, objawy zapowiadające hipoglikemię mogą ulec zmianie lub stać się mniej nasilone w porównaniu z objawami występującymi podczas stosowania poprzedniego typu insuliny.

## Zmiana stosowanych rodzajów insulinowych produktów leczniczych

Zmiana typu lub rodzaju insuliny powinna odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza. Zmiany stężenia insuliny, rodzaju (wytwórca), typu, pochodzenia (insulina zwierzęca, ludzka lub analog insuliny) i (lub) metody wytwarzania (rekombinowane DNA lub insulina pochodzenia zwierzęcego) mogą spowodować potrzebę zmiany dawki. Pacjenci zmieniający leczenie z innej insuliny na Mixtard mogą wymagać większej liczby wstrzyknięć na dobę lub zmiany dawki w porównaniu z dotychczas przyjmowanymi insulinowymi produktami leczniczymi. Jeśli dostosowanie dawki jest konieczne, może to nastąpić podczas podania pierwszej dawki lub w ciągu pierwszych kilku tygodni lub miesięcy leczenia.

## Reakcje w miejscu wstrzyknięcia

Tak, jak w przypadku leczenia innymi insulinami obserwuje się reakcje w miejscu wstrzyknięcia, których objawami mogą być: ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie. Ciągłe zmiany miejsc wstrzyknięć w obrębie jednego obszaru zmniejszają ryzyko wystąpienia takich reakcji. Reakcje zwykle ustępują w ciągu kilku dni lub tygodni. W rzadkich przypadkach reakcje w miejscu wstrzyknięcia mogą wymagać przerwania leczenia produktem Mixtard.

## Stosowanie insuliny Mixtard w skojarzeniu z pioglitazonem

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju

niewydolności krążenia z przyczyn sercowych. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem Mixtard. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, pacjentów należy obserwować, czy nie pojawią się u nich przedmiotowe i podmiotowe objawy niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów sercowych.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Następujące produkty mogą zmniejszać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki przeciwcukrzycowe, inhibitory monoaminoooksydazy (MAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Następujące produkty mogą zwiększać zapotrzebowanie pacjenta na insulinę: doustne leki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, sympatykomimetyki, hormon wzrostu i danazol.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Oktreotyd i lanreotyd mogą zwiększać lub zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Nie ma ograniczeń w stosowaniu insuliny w leczeniu cukrzycy w okresie ciąży, ponieważ insulina nie przenika przez barierę łożyskową.

Zarówno hipoglikemia, jak i hiperglikemia, które mogą pojawić się w przypadku nieprawidłowo leczonej cukrzycy, zwiększają ryzyko wewnątrzmacicznego uszkodzenia płodu i jego śmierci. W okresie ciąży lub jej planowania, u pacjentek z cukrzycą zalecana jest zatem zwiększona kontrola stężenia glukozy we krwi i jego monitorowanie. Zapotrzebowanie na insulinę zwykle zmniejsza się w pierwszym trymestrze i stopniowo zwiększa się w czasie drugiego i trzeciego trymestru ciąży. Zwykle po porodzie zapotrzebowanie na insulinę gwałtownie wraca do wartości sprzed okresu ciąży.

##### Karmienie piersią

Nie ma ograniczeń w stosowaniu produktu Mixtard w okresie karmienia piersią. Leczenie insuliną matek karmiących piersią nie stwarza zagrożenia dla dziecka. Jednak może być konieczne dostosowanie dawki produktu Mixtard.

##### Płodność

Badania na zwierzętach dotyczące wpływu insuliny ludzkiej na reprodukcję nie wykazały żadnego niepożądanego wpływu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

W przypadku wystąpienia hipoglikemii może dojść do osłabienia zdolności koncentracji i zwolnienia czasu reakcji. Może to stanowić ryzyko w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn).

Pacjenci powinni być poinformowani o sposobach zapobiegania hipoglikemii podczas prowadzenia

pojazdu. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są mało nasilone lub nie występują, lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy rozważyć, czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

#### 4.8 Działania niepożądane

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym w trakcie leczenia. Częstość występowania hipoglikemii zmienia się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii, patrz Opis wybranych działań niepożądanych poniżej.

Na początku leczenia insuliną mogą wystąpić zaburzenia refrakcji, obrzęk i reakcje w miejscu wstrzyknięcia (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i świąd w miejscu wstrzyknięcia). Reakcje te są zwykle przemijające. Szybka poprawa kontroli glikemii może być związana ze stanem określanym jako ostra neuropatia bólowa, która zwykle przemija. Intensyfikacja leczenia insuliną z szybką poprawą kontroli glikemii może być związana z nasileniem się objawów retinopatii cukrzycowej, podczas gdy długotrwała poprawa kontroli glikemii zmniejsza ryzyko postępu retinopatii cukrzycowej.

##### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Wymienione poniżej działania niepożądane pochodzą z danych otrzymanych w badaniach klinicznych i są sklasyfikowane zgodnie z częstością MedDRA (ang. Medical Dictionary for Regulatory Activities) i klasyfikacją układowo-narządową. Kategorie częstości są zdefiniowane zgodnie z następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często (od  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często (od  $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko (od  $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często – pokrzywka, wysypka
	Bardzo rzadko – reakcje anafilaktyczne*
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często – hipoglikemia*
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często – neuropatia obwodowa (bolesna neuropatia)
Zaburzenia oka	Bardzo rzadko – zaburzenia refrakcji
	Niezbyt często – retinopatia cukrzycowa
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często – lipodystrofia*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Niezbyt często – reakcje w miejscu wstrzyknięcia
	Niezbyt często – obrzęk

\* patrz Opis wybranych działań niepożądanych

##### Opis wybranych działań niepożądanych

###### *Reakcje anafilaktyczne*

Występowanie uogólnionych reakcji nadwrażliwości (w tym uogólniona wysypka skórna, świąd, poty, zaburzenia żołądkowo-jelitowe, obrzęk naczynioruchowy, trudności w oddychaniu, kołatanie serca

i spadek ciśnienia krwi) jest bardzo rzadkie, lecz może stanowić zagrożenie życia.

#### *Hipoglikemia*

Hipoglikemia jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym. Może wystąpić, gdy dawka insuliny jest zbyt duża w stosunku do zapotrzebowania. Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego upośledzenia czynności mózgu, a nawet śmierci. Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, zmęczenie, nerwowość lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenie koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

W badaniach klinicznych częstość występowania hipoglikemii zmieniała się w zależności od grupy pacjentów, wielkości dawki i kontroli glikemii.

#### *Lipodystrofia*

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) może wystąpić w miejscu wstrzyknięcia. Ciągła zmiana miejsca wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru zmniejsza ryzyko wystąpienia takich reakcji.

#### Dzieci i młodzież

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u dzieci i młodzieży nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

#### Inne szczególne grupy pacjentów

Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu i pochodzących z badań klinicznych częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u pacjentów w podeszłym wieku i u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby nie wykazują żadnych różnic w stosunku do szerokiego doświadczenia w populacji ogólnej.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie można dokładnie określić dawki insuliny prowadzącej do hipoglikemii. Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo, jeśli podano zbyt dużą dawkę w stosunku do zapotrzebowania pacjenta:

- łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier;
- ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent traci przytomność, może być leczona glukagonem (od 0,5 mg do 1,0 mg) podanym domięśniowo lub podskórnym przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez osobę wykonującą zawód medyczny. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w czasie od 10 do 15 minut po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

## 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy. Insuliny i analogi do wstrzykiwań, o pośrednim lub długim czasie działania w skojarzeniu z szybko działającymi, insulina (ludzka).  
Kod ATC: A10AD01.

### Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Działanie insuliny polega na zmniejszeniu stężenia glukozy we krwi w wyniku ułatwienia wychwytu glukozy w komórkach mięśni i tkanki tłuszczowej, gdzie insulina wiąże się z odpowiednimi receptorami. Działanie hipoglikemizujące insuliny wynika także z jednoczesnego hamowania uwalniania glukozy z wątroby.

Mixtard jest insuliną dwufazową.

Początek działania występuje w ciągu ½ godziny, działanie maksymalne występuje między 2. a 8. godziną, a całkowity czas działania utrzymuje się do 24 godzin.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut. Działanie preparatu insuliny jest zatem określone wyłącznie przez charakterystykę wchłaniania.

Na proces ten wpływa wiele czynników (np. dawka insuliny, droga i miejsce podania, grubość podskórnej tkanki tłuszczowej, typ cukrzycy). Farmakokinetyka produktów insulinowych podlega zatem zmienności wewnątrz- i międzypersonicznej.

### Wchłanianie

Profil wchłaniania wynika głównie z faktu, że produkt jest mieszaniną preparatów insuliny charakteryzujących się odpowiednio szybkim i przedłużonym wchłanianiem. Maksymalne stężenie szybko działającej insuliny w osoczu występuje w ciągu od 1,5 do 2,5 godzin po podaniu podskórnym.

### Dystrybucja

Nie stwierdzono całkowitego wiązania z białkami osocza, z wyjątkiem krążących przeciwciał insulinowych (o ile są obecne).

### Metabolizm

Insulina ludzka jest rozkładana przez proteazę insulinową lub enzymy rozkładające insulinę i prawdopodobnie białkową izomerazę dwusiarczkową. Poznano wiele miejsc rozpadu (hydrolizy) cząsteczki insuliny ludzkiej; żaden z metabolitów pochodzący z procesu rozpadu nie jest aktywny.

### Eliminacja

Końcowy okres półtrwania insuliny jest zależny od szybkości wchłaniania z tkanki podskórnej. Końcowy okres półtrwania ( $t_{1/2}$ ) jest więc raczej miarą wchłaniania niż eliminacji *per se* insuliny z osocza (okres półtrwania insuliny w krwiobiegu wynosi kilka minut). Badania wykazały, że  $t_{1/2}$  wynosi około 5–10 godzin.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Chlorek cynku  
Glicerol  
Metakrezol  
Fenol  
Sodu wodorofosforan dwuwodny  
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)  
Kwas solny (do dostosowania pH)  
Siarczan protaminy  
Woda do wstrzykiwań

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Insulinowe produkty lecznicze powinny być dodawane tylko do tych związków, o których wiadomo, że nie powodują z nimi niezgodności.

Nie dodawać zawiesin insuliny do płynów infuzyjnych.

### **6.3 Okres ważności**

Przed otwarciem: 30 miesięcy.

Podczas stosowania lub doraźny zapas: produkt może być przechowywany maksymalnie przez 6 tygodni. Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce (od 2°C do 8°C). Nie zamrażać.

Podczas stosowania lub doraźny zapas: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem, wstrzykiwacz należy przechowywać zamknięty nasadką.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Wkład (szkło typu 1) wyposażony w tłok (z bromobutyli) i gumowe zamknięcie (z bromobutyli/poliizoprenu), zawierający 3 ml zawiesiny w fabrycznie napełnionym, wielodawkowym jednorazowym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu. Wkład zawiera szklaną kulkę umożliwiającą przywrócenie insuliny postaci zawiesiny.

Wielkości opakowań to: 1, 5 i 10 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Igieł i produktu Mixtard FlexPen nie wolno przekazywać innym osobom. Nie napełniać wkładu ponownie.

Po wyjęciu Mixtard FlexPen z lodówki, przed pierwszym użyciem, zaleca się doprowadzić Mixtard FlexPen do temperatury pokojowej, a następnie wymieszać w sposób opisany w ulotce.

Nie stosować tego produktu leczniczego, jeśli wymieszana zawiesina nie jest jednolicie biała i mętna.

Nie wolno stosować produktu Mixtard, jeśli był on zamrożony.

Pacjent powinien być poinformowany o konieczności wyrzucenia igły po każdym wstrzyknięciu.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

**7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

**8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/231/033  
EU/1/02/231/034  
EU/1/02/231/035

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia: 7 października 2002  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 września 2007

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.



## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ  
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE  
SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

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

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

#### **Mixtard 30 InnoLet, Mixtard 40 i 50 Penfill:**

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

#### **Mixtard 30 fiołka, Penfill i FlexPen:**

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

Novo Nordisk Production SAS  
45, Avenue d'Orléans  
F-28002 Chartres  
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Podmiot odpowiedzialny przedłoży okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania tego produktu zgodnie z wymogami określonymi w wykazie unijnych dat referencyjnych (*ang. EURD list*), o których mowa w art.107c ust.7 dyrektywy 2001/83/WE i który jest ogłaszany na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (*ang. Risk Management Plan, RMP*)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawić:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Jeśli daty przedłożenia PSUR i aktualizacji RMP są zbliżone, raporty należy złożyć w tym samym czasie.

### **ANEKS III**

## **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (FIOŁKA)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mixtard 30 40 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań  
Insulina ludzka

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka zawiera 10 ml odpowiadających 400 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera: 40 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej (30% insuliny rozpuszczalnej i 70% insuliny izofanowej) (odpowiadające 1,4 mg),

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

chlerek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu/kwas solny do dostosowania pH, siarczan protaminy i wodę do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań

1 fiolka po 10 ml

5 fiolek po 10 ml

Opakowanie zbiorcze: 5 opakowań po 1 fiołce x 10 ml i pojedyncze fiołki nie są przeznaczone do sprzedaży.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Wymieszać zgodnie z instrukcją.

Stosować tylko, jeśli wymieszana insulina jest jednolicie biała i mętna.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności/

Podczas stosowania lub doraźny zapas: zużyć w ciągu 6 tygodni.

## **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Podczas stosowania: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

## **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Należy usunąć igłę i strzykawkę po każdym wstrzyknięciu.

## **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

## **12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/231/001 1 fiołka po 10 ml

EU/1/02/231/002 5 fiołek po 10 ml

EU/1/02/231/036 Opakowanie zbiorcze: 5 opakowań po 1 fiołce x 10 ml i pojedyncze fiołki nie są przeznaczone do sprzedaży.

## **13. NUMER SERII**

Nr serii:

## **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

## **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

## **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Mixtard 30 40

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA (FIOLKA)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Mixtard 30 40 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań  
Insulina ludzka  
Podanie sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności/

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

10 ml  
1 fiolka po 10 ml zawiera 400 jednostek międzynarodowych

**6. INNE**

Novo Nordisk A/S



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (FIOŁKA)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mixtard 30 100 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań  
Insulina ludzka

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka zawiera 10 ml odpowiadających 1000 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera: 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej (30% insuliny rozpuszczalnej i 70% insuliny izofanowej) (odpowiadające 3,5 mg),

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

chlerek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu/kwas solny do dostosowania pH, siarczan protaminy i wodę do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań

1 fiolka po 10 ml

5 fiolek po 10 ml

Opakowanie zbiorcze: 5 opakowań po 1 fiolce x 10 ml i pojedyncze fiolki nie są przeznaczone do sprzedaży.

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Wymieszać zgodnie z instrukcją.

Stosować tylko, jeśli wymieszana insulina jest jednolicie biała i mętna.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności/

Podczas stosowania lub doraźny zapas: zużyć w ciągu 6 tygodni.

## **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Podczas stosowania: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem fiolkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

## **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Należy usunąć igłę i strzykawkę po każdym wstrzyknięciu.

## **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

## **12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/231/003 1 fiołka po 10 ml

EU/1/02/231/004 5 fiołek po 10 ml

EU/1/02/231/037 Opakowanie zbiorcze: 5 opakowań po 1 fiołce x 10 ml i pojedyncze fiołki nie są przeznaczone do sprzedaży.

## **13. NUMER SERII**

Nr serii:

## **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

## **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

## **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Mixtard 30 100

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA (FIOLKA)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Mixtard 30 100 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań  
Insulina ludzka  
Podanie sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności/

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

10 ml  
1 fiolka po 10 ml zawiera 1000 jednostek międzynarodowych

**6. INNE**

Novo Nordisk A/S

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM**

**ETYKIETA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO NA TRANSPARENTNEJ FOLII (FIOLKA)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mixtard 30 40 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań  
Insulina ludzka

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka zawiera 10 ml odpowiadających 400 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera: 40 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej (30% insuliny rozpuszczalnej i 70% insuliny izofanowej) (odpowiadające 1,4 mg),

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

chlerek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu/kwas solny do dostosowania pH, siarczan protaminy i wodę do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań

1 fiolka po 10 ml

Opakowanie zbiorcze: 5 opakowań po 1 fiolce x 10 ml i pojedyncze fiolki nie są przeznaczone do sprzedaży.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie podskórne

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Wymieszać zgodnie z instrukcją.

Stosować tylko, jeśli wymieszana insulina jest jednolicie biała i mętna.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności/

Podczas stosowania lub doraźny zapas: zużyć w ciągu 6 tygodni.

## **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Podczas stosowania: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem fiołkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

## **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Należy usunąć igłę i strzykawkę po każdym wstrzyknięciu.

## **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

## **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/231/036

## **13. NUMER SERII**

Nr serii:

## **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

## **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

## **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Mixtard 30 40

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIU ZEWNĘTRZNYM**

**ETYKIETA OPAKOWANIA ZBIORCZEGO NA TRANSPARENTNEJ FOLII (FIOLKA)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mixtard 30 100 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań  
Insulina ludzka

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fiolka zawiera 10 ml odpowiadających 1000 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera: 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej (30% insuliny rozpuszczalnej i 70% insuliny izofanowej) (odpowiadające 3,5 mg),

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

chlórek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu/kwas solny do dostosowania pH, siarczan protaminy i wodę do wstrzykiwań.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań

1 fiolka po 10 ml  
Opakowanie zbiorcze: 5 opakowań po 1 fiolce x 10 ml i pojedyncze fiolki nie są przeznaczone do sprzedaży.

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie podskórne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Wymieszać zgodnie z instrukcją.  
Stosować tylko, jeśli wymieszana insulina jest jednolicie biała i mętna.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności/

Podczas stosowania lub doraźny zapas: zużyć w ciągu 6 tygodni.

#### **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce. Nie zamrażać

Podczas stosowania: przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem fiołkę przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

#### **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Należy usunąć igłę i strzykawkę po każdym wstrzyknięciu.

#### **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

#### **12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/231/037

#### **13. NUMER SERII**

Nr serii:

#### **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

#### **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

#### **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Mixtard 30 100

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (WKŁAD. Penfill)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mixtard 30 Penfill 100 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie  
Insulina ludzka

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera: 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej (30% insuliny rozpuszczalnej i 70% insuliny izofanowej) (odpowiadające 3,5 mg),

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

chlerek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu/kwas solny do dostosowania pH, siarczan protaminy i wodę do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań.

1 wkład po 3 ml  
5 wkładów po 3 ml  
10 wkładów po 3 ml

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie podskórne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Wymieszać zgodnie z instrukcją.  
Stosować tylko, jeśli wymieszana insulina jest jednolicie biała i mętna.  
Do stosowania tylko przez jedną osobę.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**



Termin ważności/

Podczas stosowania lub doraźny zapas: zużyć w ciągu 6 tygodni.

## **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Podczas stosowania: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem wkład przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

## **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Należy usunąć igłę po każdym wstrzyknięciu.

## **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

## **12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/231/011 1 wkład po 3 ml

EU/1/02/231/012 5 wkładów po 3 ml

EU/1/02/231/013 10 wkładów po 3 ml

## **13. NUMER SERII**

Nr serii:

## **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

## **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Mixtard 30 Penfill

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA (WKŁAD. Penfill)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Mixtard 30 Penfill 100 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań  
Insulina ludzka  
Podanie sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności/

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3 ml

**6. INNE**

Novo Nordisk A/S

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (WKŁAD. Penfill)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mixtard 40 Penfill 100 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie  
Insulina ludzka

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera: 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej (40% insuliny rozpuszczalnej i 60% insuliny izofanowej) (odpowiadające 3,5 mg),

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

chlerek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu/kwas solny do dostosowania pH, siarczan protaminy i wodę do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań.

1 wkład po 3 ml  
5 wkładów po 3 ml  
10 wkładów po 3 ml

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie podskórne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Wymieszać zgodnie z instrukcją.  
Stosować tylko, jeśli wymieszana insulina jest jednolicie biała i mętna.  
Do stosowania tylko przez jedną osobę.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności/

Podczas stosowania lub doraźny zapas: zużyć w ciągu 6 tygodni.

## **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Podczas stosowania: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem wkład przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

## **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Należy usunąć igłę po każdym wstrzyknięciu.

## **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

## **12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/231/014 1 wkład po 3 ml

EU/1/02/231/015 5 wkładów po 3 ml

EU/1/02/231/016 10 wkładów po 3 ml

## **13. NUMER SERII**

Nr serii:

## **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

## **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Mixtard 40 Penfill

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA (WKŁAD. Penfill)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Mixtard 40 Penfill 100 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań  
Insulina ludzka  
Podanie sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności/

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3 ml

**6. INNE**

Novo Nordisk A/S

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (WKŁAD. Penfill)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mixtard 50 Penfill 100 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie  
Insulina ludzka

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 wkład zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera: 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej (50% insuliny rozpuszczalnej i 50% insuliny izofanowej) (odpowiadające 3,5 mg),

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

chlerek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu/kwas solny do dostosowania pH, siarczan protaminy i wodę do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań.

1 wkład po 3 ml  
5 wkładów po 3 ml  
10 wkładów po 3 ml

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie podskórne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Wymieszać zgodnie z instrukcją.  
Stosować tylko, jeśli wymieszana insulina jest jednolicie biała i mętna.  
Do stosowania tylko przez jedną osobę.

#### **8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności/

Podczas stosowania lub doraźny zapas: zużyć w ciągu 6 tygodni.

## **9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Podczas stosowania: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem wkład przechowywać w opakowaniu zewnętrznym.

## **10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Należy usunąć igłę po każdym wstrzyknięciu.

## **11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

## **12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/231/017 1 wkład po 3 ml

EU/1/02/231/018 5 wkładów po 3 ml

EU/1/02/231/019 10 wkładów po 3 ml

## **13. NUMER SERII**

Nr serii:

## **14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

## **15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

## **16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Mixtard 50 Penfill

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA (WKŁAD. Penfill)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Mixtard 50 Penfill 100 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań  
Insulina ludzka  
Podanie sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności/

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3 ml

**6. INNE**

Novo Nordisk A/S



## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (FABRYCZNIE NAPEŁNIONY WSTRZYKIWACZ. InnoLet)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mixtard 30 InnoLet 100 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu  
Insulina ludzka

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej (30% insuliny rozpuszczalnej i 70% insuliny izofanowej) (odpowiadające 3,5 mg),

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

chlerek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu/kwas solny do dostosowania pH, siarczan protaminy i wodę do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań.

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz po 3 ml  
5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml  
10 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie podskórne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Opakowanie nie zawiera igieł.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Wymieszać zgodnie z instrukcją.  
Stosować tylko, jeśli wymieszana insulina jest jednolicie biała i mętna.  
Do stosowania tylko przez jedną osobę.  
Przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności/

Podczas stosowania lub doraźny zapas: zużyć w ciągu 6 tygodni.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Podczas stosowania: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Należy usunąć igłę po każdym wstrzyknięciu.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/231/030 1 wstrzykiwacz po 3 ml

EU/1/02/231/031 5 wstrzykiwaczy po 3 ml

EU/1/02/231/032 10 wstrzykiwaczy po 3 ml

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Mixtard 30 InnoLet

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZU (FABRYCZNIE NAPEŁNIONY WSTRZYKIWACZ.  
InnoLet)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Mixtard 30 InnoLet 100 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań  
Insulina ludzka  
Podanie sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności/

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3 ml

**6. INNE**

Novo Nordisk A/S

## **INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**

### **OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE (FABRYCZNIE NAPEŁNIONY WSTRZYKIWACZ FlexPen)**

#### **1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Mixtard 30 FlexPen 100 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu  
Insulina ludzka

#### **2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 3 ml odpowiadające 300 jednostkom międzynarodowym. 1 ml zawiesiny zawiera: 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej (30% insuliny rozpuszczalnej i 70% insuliny izofanowej) (odpowiadające 3,5 mg),

#### **3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

chlórek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu/kwas solny do dostosowania pH, siarczan protaminy i wodę do wstrzykiwań.

#### **4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Zawiesina do wstrzykiwań.

1 fabrycznie napełniony wstrzykiwacz po 3 ml  
5 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml  
10 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml

#### **5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Podanie podskórne  
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Opakowanie nie zawiera igieł.

#### **6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Wymieszać zgodnie z instrukcją.  
Stosować tylko, jeśli wymieszana insulina jest jednolicie biała i mętna.  
Do stosowania tylko przez jedną osobę.  
Przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm.

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności/

Podczas stosowania lub doraźny zapas: zużyć w ciągu 6 tygodni.

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przed otwarciem: przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.

Podczas stosowania: przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać.

W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

Należy usunąć igłę po każdym wstrzyknięciu.

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/02/231/033 1 wstrzykiwacz po 3 ml

EU/1/02/231/034 5 wstrzykiwaczy po 3 ml

EU/1/02/231/035 10 wstrzykiwaczy po 3 ml

**13. NUMER SERII**

Nr serii:

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Mixtard 30 FlexPen

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH  
BEZPOŚREDNICH**

**ETYKIETA NA WSTRZYKIWACZU (FABRYCZNIE NAPEŁNIONY WSTRZYKIWACZ.  
FlexPen)**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA**

Mixtard 30 FlexPen 100 jednostek międzynarodowych/ml  
Zawiesina do wstrzykiwań  
Insulina ludzka  
Podanie sc.

**2. SPOSÓB PODAWANIA**

**3. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności/

**4. NUMER SERII**

Nr serii:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY  
JEDNOSTEK**

3 ml

**6. INNE**

Novo Nordisk A/S

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Mixtard 30 40 jednostek międzynarodowych/ml zawiesina do wstrzykiwań w fiolce insulina ludzka**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **1. Co to jest Mixtard i w jakim celu się go stosuje**

Mixtard jest insuliną ludzką zarówno szybko jak i długo działającą.

Mixtard jest stosowany w celu zmniejszenia dużego stężenia cukru we krwi u pacjentów z diabetes mellitus (cukrzycą). Cukrzyca jest chorobą, w wyniku której organizm nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny wystarczającej do kontrolowania stężenia cukru we krwi. Leczenie lekiem Mixtard pomaga zapobiegać powikłaniom cukrzycy.

Początek działania leku Mixtard, polegający na zmniejszeniu stężenia cukru we krwi następuje po około 30 minutach po wstrzyknięciu i utrzymuje się przez około 24 godziny.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mixtard**

##### **Nie stosować leku Mixtard:**

- ▶ jeśli pacjent ma uczulenie na insulinę ludzką lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, patrz punkt 6;
- ▶ jeśli istnieje podejrzenie rozpoczynającej się hipoglikemii (małe stężenie cukru we krwi), patrz Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych w punkcie 4;
- ▶ w pompach insulinowych;
- ▶ jeśli kapsel ochronny jest zerwany lub go nie ma. Każda fiolka zabezpieczona jest plastikowym kapslem ochronnym. Jeśli otrzymana fiolka jest naruszona, należy zwrócić ją dostawcy;
- ▶ jeśli nie był odpowiednio przechowywany lub jeśli został zamrożony, patrz punkt 5;
- ▶ jeśli wymieszana insulina nie jest jednolicie biała i mętna.

Nie stosować leku Mixtard w jakimkolwiek z przypadków wymienionych powyżej. Należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

##### **Przed zastosowaniem leku Mixtard należy:**

- ▶ sprawdzić etykietę, aby upewnić się, że stosowany jest odpowiedni rodzaj insuliny;
- ▶ usunąć kapsel ochronny;
- ▶ zawsze do każdego wstrzyknięcia używać nowej igły, aby zapobiec zanieczyszczeniu insuliny;
- ▶ igieł i strzykawek nie wolno przekazywać innym osobom.

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Niektóre stany i aktywności mogą mieć wpływ na zapotrzebowanie na insulinę. Należy skonsultować się z lekarzem:



- ▶ w przypadku współistniejących chorób nerek lub wątroby, nadnerczy, przysadki lub tarczycy;
- ▶ jeśli wykonuje się większy wysiłek fizyczny niż zwykle lub jeśli chce się zmienić dotychczas stosowaną dietę, gdyż może mieć to wpływ na stężenie cukru we krwi;
- ▶ w czasie choroby należy kontynuować przyjmowanie insuliny i skonsultować się z lekarzem;
- ▶ jeśli planuje się wyjazd za granicę zmiana strefy czasowej może spowodować inne zapotrzebowanie na insulinę i zmianę godzin wstrzyknięć.

### **Lek Mixtard a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mają wpływ na stężenie cukru we krwi, przez co mogą zmieniać zapotrzebowanie na insulinę. Poniżej wymienione są najczęściej stosowane leki mogące mieć wpływ na leczenie insuliną.

#### Stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się (hipoglikemia), jeśli stosowane są:

- inne leki w leczeniu cukrzycy,
- inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) (stosowane w leczeniu depresji),
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia),
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) (stosowane w leczeniu pewnych chorób serca lub nadciśnienia),
- salicylany (stosowane przeciwbólowo lub w celu obniżenia gorączki),
- steroidy anaboliczne (takie jak testosteron),
- sulfonamidy (stosowane w leczeniu zakażeń).

#### Stężenie cukru we krwi może zwiększyć się (hiperglikemia), jeśli stosowane są:

- doustne leki antykoncepcyjne (tabletki antykoncepcyjne),
- leki tiazydowe (stosowane w leczeniu nadciśnienia lub nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie),
- glikokortykosteroidy (takie jak kortyzon stosowany w leczeniu stanów zapalnych),
- hormony tarczycy (stosowane w leczeniu schorzeń tarczycy),
- leki sympatykomimetyczne (takie jak epinefryna [adrenalina], salbutamol lub terbutalina stosowane w leczeniu astmy),
- hormon wzrostu (lek stosowany w celu stymulacji szkieletowego i somatycznego wzrostu, mający wpływ na procesy metaboliczne),
- danazol (lek wpływający na owulację).

Oktreotyd i lanreotyd (stosowane w leczeniu akromegalii, rzadkiego zaburzenia hormonalnego występującego głównie u dorosłych w średnim wieku i spowodowanego nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu przez przysadkę) mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cukru we krwi.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia) mogą osłabiać lub całkowicie znieść pierwsze objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi.

#### Pioglitazon (tabletki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2)

U niektórych pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2 i chorobą serca lub wcześniejszym udarem leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną rozwijała się niewydolność serca. Należy poinformować lekarza tak szybko, jak to jest możliwe o wystąpieniu objawów niewydolności serca takich jak: niezwykajna duszność lub szybki przyrost masy ciała lub miejscowe obrzmienie (obrzęk).

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli stosuje się którykolwiek z leków wymienionych powyżej.

### **Stosowanie leku Mixtard z alkoholem**

- ▶ Jeśli spożywa się alkohol, zapotrzebowanie na insulinę może ulec zmianie, gdyż stężenie cukru we krwi może się zwiększać lub zmniejszać. Zalecane jest dokładne monitorowanie.

## **Ciąża i karmienie piersią**

- ▶ Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Mixtard może być stosowany w ciąży. W ciąży i po porodzie może być konieczna zmiana dawki insuliny. Ścisła kontrola cukrzycy i zapobieganie hipoglikemii są ważne dla zdrowia dziecka.
- ▶ Nie ma przeciwwskazań dotyczących stosowania leku Mixtard podczas karmienia piersią.

W ciąży lub w okresie karmienia piersią, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

- ▶ Należy skontaktować się z lekarzem w celu rozważenia możliwości prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli:
  - występują częste stany hipoglikemii;
  - występują trudności w rozpoznaniu objawów hipoglikemii.

Małe lub duże stężenie cukru we krwi może wpływać na koncentrację i zdolność reagowania, a tym samym na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy pamiętać, że może to stwarzać zagrożenie dla pacjenta i innych osób.

## **Mixtard zawiera sól**

Mixtard zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że praktycznie jest "wolny od sodu".

## **3. Jak stosować lek Mixtard**

### **Dawka i kiedy przyjmować insulinę**

Insulinę należy zawsze przyjmować i dostosowywać dawkę zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Należy spożyć posiłek lub przekąskę zawierającą węglowodany w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia insuliny.

Nie należy zmieniać insuliny bez porozumienia z lekarzem. Jeśli lekarz zmienił typ lub rodzaj insuliny może zaistnieć konieczność dostosowania dawki, co powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Mixtard może być stosowany u dzieci i młodzieży.

### **Szczególne grupy pacjentów**

W przypadku upośledzenia czynności nerek bądź wątroby lub w wieku powyżej 65 lat należy regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi i omówić z lekarzem zmiany dawki insuliny.

### **Sposób i miejsce wstrzyknięcia**

Mixtard należy podawać we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnie). Nigdy nie wstrzykiwać samodzielnie insuliny bezpośrednio do żyły (dożylnie) lub w mięsień (domięśniowo). Dla każdego wstrzyknięcia należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru skóry. Może to zmniejszyć ryzyko wystąpienia zgrubień lub zapadania się skóry, patrz punkt 4. Najkorzystniej jest wstrzykiwać insulinę w okolicę brzucha, pośladki, przednią część uda lub ramię.

Insulina działa najszybciej, gdy jest wstrzykiwana w okolice brzucha. Należy zawsze regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi.

### **Jak stosować Mixtard**

Mixtard w fiolkach jest przeznaczony do stosowania z odpowiednio wyskalowanymi strzykawkami insulinowymi.

1. Toczyć fiolkę w dłoniach do momentu, aż zawiesina stanie się jednolicie biała i mętna. Mieszanie będzie łatwiejsze po doprowadzeniu insuliny do temperatury pokojowej.
2. Pobrać do strzykawki objętość powietrza równą wymaganej dawce insuliny. Wstrzyknąć powietrze do fiołki.
3. Obrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i pobrać właściwą dawkę insuliny do strzykawki. Wyciągnąć igłę z fiołki. Następnie usunąć powietrze ze strzykawki i sprawdzić, czy dawka jest właściwa.

### **Jak wstrzykiwać Mixtard**

- ▶ Wstrzyknąć insulinę pod skórę. Wykonując wstrzyknięcie, należy stosować się do zaleceń lekarza lub pielęgniarki.
- ▶ Pozostawić igłę pod skórą przez co najmniej 6 sekund, co pozwoli upewnić się, że cała dawka insuliny została wstrzyknięta.
- ▶ Usunąć igłę i strzykawkę po każdym wstrzyknięciu.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki insuliny**

Jeśli wstrzyknięto insuliny więcej niż potrzeba, wówczas stężenie cukru we krwi jest za małe (hipoglikemia). Patrz Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych w punkcie 4.

### **Pominięcie przyjęcia insuliny**

Jeśli zapomni się przyjąć insulinę, stężenie cukru we krwi może być zbyt duże (hiperglikemia). Patrz Działania niepożądane związane z cukrzycą w punkcie 4.

### **Przerwanie stosowania insuliny**

Nie wolno przerywać stosowania insuliny bez porozumienia z lekarzem, który wyjaśni co należy zrobić. Może to doprowadzić do bardzo dużego stężenia cukru we krwi (ciężka hiperglikemia) i kwasicy ketonowej. Patrz Działania niepożądane związane z cukrzycą w punkcie 4.

W przypadku jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych**

**Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)** jest bardzo częstym działaniem niepożądanym. Dotyczy więcej niż 1 na każde 10 osób.

Małe stężenie cukru we krwi może wystąpić, jeśli:

- wstrzyknięto więcej insuliny niż potrzeba,
- posiłek był za mały lub pominięto go,
- wykonano większy wysiłek fizyczny niż zwykle,

- spożyto alkohol, patrz Stosowanie leku Mixtard z alkoholem w punkcie 2.

Objawy małego stężenia cukru we krwi: zimne poty, chłodna blada skóra, ból głowy, kołatanie serca, złe samopoczucie (nudności), uczucie silnego głodu, przemijające zaburzenia widzenia, senność, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, nerwowość lub drżenia, niepokój, stan splątania, zaburzenie koncentracji.

Małe stężenie cukru we krwi o ciężkim przebiegu może prowadzić do utraty przytomności. Utrzymujące się małe stężenie cukru we krwi o ciężkim przebiegu, jeśli nie jest leczone może spowodować uszkodzenie mózgu (czasowe lub trwałe), a nawet śmierć. Pacjent może szybciej odzyskać przytomność po wstrzyknięciu hormonu glukagonu przez osobę przeszkoloną. Po podaniu glukagonu, od razu po odzyskaniu przytomności, pacjent powinien spożyć cukier lub przekąskę zawierającą cukier. Jeśli pacjent nie odzyskuje przytomności po podaniu glukagonu, powinien być leczony w szpitalu.

#### Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na małe stężenie cukru we krwi

- ▶ Jeżeli stężenie cukru we krwi jest za małe, należy spożyć tabletki z glukozą lub inną przekąskę zawierającą cukier (słodycze, ciastka, sok owocowy). Należy zmierzyć stężenie cukru we krwi i odpocząć. Zawsze należy mieć przy sobie tabletki z glukozą, słodycze, ciastka lub sok owocowy, na wszelki wypadek.
- ▶ Jeśli objawy małego stężenia cukru we krwi ustąpią lub, jeśli stężenie cukru we krwi ustabilizuje się, należy kontynuować leczenie insuliną.
- ▶ W przypadku małego stężenia cukru we krwi z utratą przytomności, gdy zaistniała potrzeba podania glukagonu lub częstych stanów małego stężenia cukru we krwi należy skontaktować się z lekarzem. Może być konieczna zmiana dawki i pory przyjmowania insuliny oraz diety i aktywności fizycznej.

Pacjent powinien powiedzieć odpowiednim osobom o cukrzycy i o wszystkich ewentualnych konsekwencjach choroby, w tym ryzyku utraty przytomności z powodu małego stężenia cukru we krwi. Należy poinformować odpowiednie osoby, że w przypadku utraty przytomności, nieprzytomnego trzeba ułożyć na boku i szybko wezwać pomoc medyczną. Nie wolno w takim przypadku podawać pacjentowi nic do jedzenia ani do picia, ponieważ mogłoby to być przyczyną zadławienia.

**Ciężka reakcja uczuleniowa** na lek Mixtard lub na którykolwiek z jego składników (tzw. uogólniona reakcja uczuleniowa) jest bardzo rzadkim działaniem niepożądanym, lecz może stanowić zagrożenie życia. Dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- jeśli objawy nadwrażliwości rozprzestrzeniają się na inne części ciała;
- jeśli nagle pojawi się złe samopoczucie, poty, nudności (wymioty), trudności w oddychaniu, szybkie bicie serca, zawroty głowy.
- ▶ Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane wymienione powyżej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

#### **Inne działania niepożądane**

##### **Niezbyt częste działania niepożądane**

Dotyczy mniej niż 1 na 100 osób

**Objawy reakcji uczuleniowej.** Miejscowe reakcje uczuleniowe (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie) mogą pojawić się w miejscu wstrzyknięcia. Ustępują one zwykle po kilku tygodniach przyjmowania insuliny. W przypadku utrzymywania się ich dłużej lub w przypadku rozprzestrzeniania się ich na inne części ciała, należy skontaktować się z lekarzem. Patrz także Ciężka reakcja uczuleniowa powyżej.

**Zmiany w miejscu wstrzyknięcia** (lipodystrofia). W miejscu wstrzyknięcia tkanka tłuszczowa pod

skórą może się kurczyć (lipoatrofia) lub zagęścić (lipohipertrofia). Zmiany miejsc wstrzyknięć dla każdego wstrzyknięcia mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich zmian skórnych. W przypadku zauważenia zapadania się skóry lub zgrubienia w miejscu wstrzyknięcia, należy powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę. Reakcje te mogą się nasilać lub prowadzić do zmiany wchłaniania insuliny z takiego miejsca.

**Retinopatia cukrzycowa** (choroba oka powiązana z cukrzycą i mogąca prowadzić do utraty wzroku). Jeśli pacjent ma retinopatię cukrzycową i stężenie cukru we krwi nagle ulegnie poprawie, retinopatia może się nasilić. W takim przypadku należy skonsultować się z lekarzem.

**Obrzęki w okolicy stawów.** Po rozpoczęciu przyjmowania insuliny zatrzymanie wody w organizmie może spowodować pojawienie się obrzęków wokół kostek i innych stawów. Objawy te wkrótce ustępują. Jeśli nie ustąpią, należy skonsultować się z lekarzem.

**Bolesna neuropatia** (ból związany z uszkodzeniem nerwu). Jeśli stężenie cukru we krwi nagle ulegnie poprawie, może wystąpić nerwoból. Jest to tzw. ostra bolesna neuropatia, która zwykle przemija.

### **Bardzo rzadkie działania niepożądane**

Dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób

**Zaburzenia widzenia.** Zaburzenia widzenia mogą pojawić się na początku leczenia insuliną, ale są zazwyczaj tymczasowe.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **Działania niepożądane związane z cukrzycą**

#### **Duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)**

##### Duże stężenie cukru we krwi może wystąpić, jeśli:

- nie wstrzyknięto odpowiedniej ilości insuliny,
- pominięto przyjęcie insuliny lub przerwano stosowanie insuliny,
- wielokrotnie przyjęto mniejsze dawki insuliny niż wynosi zapotrzebowanie,
- wystąpi zakażenie i (lub) gorączka,
- spożyto zbyt duży posiłek,
- wykonano mniejszy niż zwykle wysiłek fizyczny.

##### Objawy dużego stężenia cukru we krwi

Objawy pojawiają się stopniowo. Zalicza się do nich: częstsze oddawanie moczu, zwiększone pragnienie, utratę apetytu, złe samopoczucie (nudności lub wymioty), uczucie senności i zmęczenia, zaczerwienienie i suchość skóry, suchość w ustach i owocowy zapach (acetonu) w wydychanym powietrzu.

##### Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na duże stężenie cukru we krwi

- ▶ Jeśli wystąpił któryś z powyższych objawów, należy zmierzyć stężenie cukru we krwi oraz, jeżeli to możliwe, sprawdzić obecność ciał ketonowych w moczu i natychmiast poszukać pomocy medycznej.
- ▶ Mogą to być objawy bardzo poważnego stanu - cukrzycowej kwasicy ketonowej (powstawanie kwasów we krwi, gdyż organizm rozkłada kwasy tłuszczowe zamiast węglowodanów). Nieleczona cukrzycowa kwasica ketonowa może prowadzić do śpiączki cukrzycowej, a nawet śmierci.

## 5. Jak przechowywać lek Mixtard

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiołki i opakowaniu kartonowym po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

**Przed otwarciem:** przechowywać w lodówce od 2°C do 8°C, z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

**Podczas stosowania lub doraźny zapas:** nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać. Insulinę można nosić przy sobie i przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 6 tygodni.

W celu ochrony przed światłem zawsze przechowywać fiołkę, która nie jest używana w opakowaniu zewnętrznym.

Usunąć igłę i strzykawkę po każdym wstrzyknięciu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera Mixtard 30

- Substancją czynną jest insulina ludzka. Lek Mixtard jest mieszaniną zawierającą 30% rozpuszczalnej insuliny ludzkiej i 70% insuliny ludzkiej izofanowej. Jeden ml zawiera 40 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej. Jedna fiołka zawiera 400 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej w 10 ml zawiesiny do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to: chlorek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu, kwas solny, siarczan protaminy i woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda Mixtard i co zawiera opakowanie

Mixtard jest zawiesiną do wstrzykiwań. Po wymieszaniu zawiesina powinna być jednolicie biała i mętna.

Wielkości opakowań to 1 lub 5 fiołek po 10 ml lub opakowanie zbiorcze: 5 opakowań po 1 x 10 ml fiołek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Mętna, biała i wodnista zawiesina.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

Wytwórca może być zidentyfikowany poprzez numer serii wydrukowany na kartonie i na etykiecie:

- w przypadku gdy drugim i trzecim znakiem jest S6 lub ZF wytwórcą jest Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dania;

- w przypadku gdy drugim i trzecim znakiem jest A7 wytwórcą jest Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orléans, F-28002 Chartres, Francja.

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku znajduje się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Mixtard 30 100 jednostek międzynarodowych/ml zawiesina do wstrzykiwań w fiolce insulina ludzka**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **1. Co to jest Mixtard i w jakim celu się go stosuje**

Mixtard jest insuliną ludzką zarówno szybko jak i długo działającą.

Mixtard jest stosowany w celu zmniejszenia dużego stężenia cukru we krwi u pacjentów z diabetes mellitus (cukrzycą). Cukrzyca jest chorobą, w wyniku której organizm nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny wystarczającej do kontrolowania stężenia cukru we krwi. Leczenie lekiem Mixtard pomaga zapobiegać powikłaniom cukrzycy.

Początek działania leku Mixtard, polegający na zmniejszeniu stężenia cukru we krwi następuje po około 30 minutach po wstrzyknięciu i utrzymuje się przez około 24 godziny.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mixtard**

##### **Nie stosować leku Mixtard:**

- ▶ jeśli pacjent ma uczulenie na insulinę ludzką lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, patrz punkt 6;
- ▶ jeśli istnieje podejrzenie rozpoczynającej się hipoglikemii (małe stężenie cukru we krwi), patrz Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych w punkcie 4;
- ▶ w pompach insulinowych;
- ▶ jeśli kapsel ochronny jest zerwany lub go nie ma. Każda fiolka zabezpieczona jest plastikowym kapslem ochronnym. Jeśli otrzymana fiolka jest naruszona, należy zwrócić ją dostawcy;
- ▶ jeśli nie był odpowiednio przechowywany lub jeśli został zamrożony, patrz punkt 5;
- ▶ jeśli wymieszana insulina nie jest jednolicie biała i mętna.

Nie stosować leku Mixtard w jakimkolwiek z przypadków wymienionych powyżej. Należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

##### **Przed zastosowaniem leku Mixtard należy:**

- ▶ sprawdzić etykietę, aby upewnić się, że stosowany jest odpowiedni rodzaj insuliny;
- ▶ usunąć kapsel ochronny;
- ▶ zawsze do każdego wstrzyknięcia używać nowej igły, aby zapobiec zanieczyszczeniu insuliny;
- ▶ igieł i strzykawek nie wolno przekazywać innym osobom.

##### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Niektóre stany i aktywności mogą mieć wpływ na zapotrzebowanie na insulinę. Należy skonsultować się z lekarzem:



- ▶ w przypadku współistniejących chorób nerek lub wątroby, nadnerczy, przysadki lub tarczycy;
- ▶ jeśli wykonuje się większy wysiłek fizyczny niż zwykle lub jeśli chce się zmienić dotychczas stosowaną dietę, gdyż może mieć to wpływ na stężenie cukru we krwi;
- ▶ w czasie choroby należy kontynuować przyjmowanie insuliny i skonsultować się z lekarzem;
- ▶ jeśli planuje się wyjazd za granicę zmiana strefy czasowej może spowodować inne zapotrzebowanie na insulinę i zmianę godzin wstrzyknięć.

### **Lek Mixtard a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mają wpływ na stężenie cukru we krwi, przez co mogą zmieniać zapotrzebowanie na insulinę. Poniżej wymienione są najczęściej stosowane leki mogące mieć wpływ na leczenie insuliną.

Stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się (hipoglikemia), jeśli stosowane są:

- inne leki w leczeniu cukrzycy,
- inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) (stosowane w leczeniu depresji),
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia),
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) (stosowane w leczeniu pewnych chorób serca lub nadciśnienia),
- salicylany (stosowane przeciwbólowo lub w celu obniżenia gorączki),
- steroidy anaboliczne (takie jak testosteron),
- sulfonamidy (stosowane w leczeniu zakażeń).

Stężenie cukru we krwi może zwiększyć się (hiperglikemia), jeśli stosowane są:

- doustne leki antykoncepcyjne (tabletki antykoncepcyjne),
- leki tiazydowe (stosowane w leczeniu nadciśnienia lub nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie),
- glikokortykosteroidy (takie jak kortyzon stosowany w leczeniu stanów zapalnych),
- hormony tarczycy (stosowane w leczeniu schorzeń tarczycy),
- leki sympatykomimetyczne (takie jak epinefryna [adrenalina], salbutamol lub terbutalina stosowane w leczeniu astmy),
- hormon wzrostu (lek stosowany w celu stymulacji szkieletowego i somatycznego wzrostu, mający wpływ na procesy metaboliczne),
- danazol (lek wpływający na owulację).

Oktreotyd i lanreotyd (stosowane w leczeniu akromegalii, rzadkiego zaburzenia hormonalnego występującego głównie u dorosłych w średnim wieku i spowodowanego nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu przez przysadkę) mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cukru we krwi.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia) mogą osłabiać lub całkowicie znieść pierwsze objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi.

Pioglitazon (tabletki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2)

U niektórych pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2 i chorobą serca lub wcześniejszym udarem leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną rozwijała się niewydolność serca. Należy poinformować lekarza tak szybko, jak to jest możliwe o wystąpieniu objawów niewydolności serca takich jak: niezwykajna duszność lub szybki przyrost masy ciała lub miejscowe obrzmienie (obrzęk).

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli stosuje się którykolwiek z leków wymienionych powyżej.

### **Stosowanie leku Mixtard z alkoholem**

- ▶ Jeśli spożywa się alkohol, zapotrzebowanie na insulinę może ulec zmianie, gdyż stężenie cukru we krwi może się zwiększać lub zmniejszać. Zalecane jest dokładne monitorowanie.

### **Ciąża i karmienie piersią**

- ▶ Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Mixtard może być stosowany w ciąży. W ciąży i po porodzie może być konieczna zmiana dawki insuliny. Ścisła kontrola cukrzycy i zapobieganie hipoglikemii są ważne dla zdrowia dziecka.
- ▶ Nie ma przeciwwskazań dotyczących stosowania leku Mixtard podczas karmienia piersią.

W ciąży lub w okresie karmienia piersią, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

- ▶ Należy skontaktować się z lekarzem w celu rozważenia możliwości prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli:
  - występują częste stany hipoglikemii;
  - występują trudności w rozpoznaniu objawów hipoglikemii.

Małe lub duże stężenie cukru we krwi może wpływać na koncentrację i zdolność reagowania, a tym samym na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy pamiętać, że może to stwarzać zagrożenie dla pacjenta i innych osób.

### **Mixtard zawiera sód**

Mixtard zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że praktycznie jest "wolny od sodu".

## **3. Jak stosować lek Mixtard**

### **Dawka i kiedy przyjmować insulinę**

Insulinę należy zawsze przyjmować i dostosowywać dawkę zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Należy spożyć posiłek lub przekąskę zawierającą węglowodany w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia insuliny.

Nie należy zmieniać insuliny bez porozumienia z lekarzem. Jeśli lekarz zmienił typ lub rodzaj insuliny może zaistnieć konieczność dostosowania dawki, co powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Mixtard może być stosowany u dzieci i młodzieży.

### **Szczególne grupy pacjentów**

W przypadku upośledzenia czynności nerek bądź wątroby lub w wieku powyżej 65 lat należy regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi i omówić z lekarzem zmiany dawki insuliny.

### **Sposób i miejsce wstrzyknięcia**

Mixtard należy podawać we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnie). Nigdy nie wstrzykiwać samodzielnie insuliny bezpośrednio do żyły (dożylnie) lub w mięsień (domięśniowo). Dla każdego wstrzyknięcia należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru skóry. Może to zmniejszyć ryzyko wystąpienia zgrubień lub zapadania się skóry, patrz punkt 4. Najkorzystniej jest wstrzykiwać insulinę w okolicę brzucha, pośladki, przednią część uda lub ramię.

Insulina działa najszybciej, gdy jest wstrzykiwana w okolice brzucha. Należy zawsze regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi.

### **Jak stosować Mixtard**

Mixtard w fiolkach jest przeznaczony do stosowania z odpowiednio wyskalowanymi strzykawkami insulinowymi.

1. Toczyć fiolkę w dłoniach do momentu, aż zawiesina stanie się jednolicie biała i mętna. Mieszanie będzie łatwiejsze po doprowadzeniu insuliny do temperatury pokojowej.
2. Pobrać do strzykawki objętość powietrza równą wymaganej dawce insuliny. Wstrzyknąć powietrze do fiolki.
3. Obrócić fiolkę wraz ze strzykawką do góry dnem i pobrać właściwą dawkę insuliny do strzykawki. Wyciągnąć igłę z fiolki. Następnie usunąć powietrze ze strzykawki i sprawdzić, czy dawka jest właściwa.

### **Jak wstrzykiwać Mixtard**

- ▶ Wstrzyknąć insulinę pod skórę. Wykonując wstrzyknięcie, należy stosować się do zaleceń lekarza lub pielęgniarki.
- ▶ Pozostawić igłę pod skórą przez co najmniej 6 sekund, co pozwoli upewnić się, że cała dawka insuliny została wstrzyknięta.
- ▶ Usunąć igłę i strzykawkę po każdym wstrzyknięciu.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki insuliny**

Jeśli wstrzyknięto insuliny więcej niż potrzeba, wówczas stężenie cukru we krwi jest za małe (hipoglikemia). Patrz Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych w punkcie 4.

### **Pominięcie przyjęcia insuliny**

Jeśli zapomni się przyjąć insulinę, stężenie cukru we krwi może być zbyt duże (hiperglikemia). Patrz Działania niepożądane związane z cukrzycą w punkcie 4.

### **Przerwanie stosowania insuliny**

Nie wolno przerywać stosowania insuliny bez porozumienia z lekarzem, który wyjaśni co należy zrobić. Może to doprowadzić do bardzo dużego stężenia cukru we krwi (ciężka hiperglikemia) i kwasicy ketonowej. Patrz Działania niepożądane związane z cukrzycą w punkcie 4.

W przypadku jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych**

**Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)** jest bardzo częstym działaniem niepożądanym. Dotyczy więcej niż 1 na każde 10 osób.

Małe stężenie cukru we krwi może wystąpić, jeśli:

- wstrzyknięto więcej insuliny niż potrzeba,
- posiłek był za mały lub pominięto go,
- wykonano większy wysiłek fizyczny niż zwykle,

- spożyto alkohol, patrz Stosowanie leku Mixtard z alkoholem w punkcie 2.

Objawy małego stężenia cukru we krwi: zimne poty, chłodna blada skóra, ból głowy, kołatanie serca, złe samopoczucie (nudności), uczucie silnego głodu, przemijające zaburzenia widzenia, senność, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, nerwowość lub drżenia, niepokój, stan splątania, zaburzenie koncentracji.

Małe stężenie cukru we krwi o ciężkim przebiegu może prowadzić do utraty przytomności. Utrzymujące się małe stężenie cukru we krwi o ciężkim przebiegu, jeśli nie jest leczone może spowodować uszkodzenie mózgu (czasowe lub trwałe), a nawet śmierć. Pacjent może szybciej odzyskać przytomność po wstrzyknięciu hormonu glukagonu przez osobę przeszkoloną. Po podaniu glukagonu, od razu po odzyskaniu przytomności, pacjent powinien spożyć cukier lub przekąskę zawierającą cukier. Jeśli pacjent nie odzyskuje przytomności po podaniu glukagonu, powinien być leczony w szpitalu.

#### Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na małe stężenie cukru we krwi

- ▶ Jeżeli stężenie cukru we krwi jest za małe, należy spożyć tabletki z glukozą lub inną przekąskę zawierającą cukier (słodczyce, ciastka, sok owocowy). Należy zmierzyć stężenie cukru we krwi i odpocząć. Zawsze należy mieć przy sobie tabletki z glukozą, słodczyce, ciastka lub sok owocowy, na wszelki wypadek.
- ▶ Jeśli objawy małego stężenia cukru we krwi ustąpią lub, jeśli stężenie cukru we krwi ustabilizuje się, należy kontynuować leczenie insuliną.
- ▶ W przypadku małego stężenia cukru we krwi z utratą przytomności, gdy zaistniała potrzeba podania glukagonu lub częstych stanów małego stężenia cukru we krwi należy skontaktować się z lekarzem. Może być konieczna zmiana dawki i pory przyjmowania insuliny oraz diety i aktywności fizycznej.

Pacjent powinien powiedzieć odpowiednim osobom o cukrzycy i o wszystkich ewentualnych konsekwencjach choroby, w tym ryzyku utraty przytomności z powodu małego stężenia cukru we krwi. Należy poinformować odpowiednie osoby, że w przypadku utraty przytomności, nieprzytomnego trzeba ułożyć na boku i szybko wezwać pomoc medyczną. Nie wolno w takim przypadku podawać pacjentowi nic do jedzenia ani do picia, ponieważ mogłoby to być przyczyną zadławienia.

**Ciężka reakcja uczuleniowa** na lek Mixtard lub na którykolwiek z jego składników (tzw. uogólniona reakcja uczuleniowa) jest bardzo rzadkim działaniem niepożądanym, lecz może stanowić zagrożenie życia. Dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- jeśli objawy nadwrażliwości rozprzestrzeniają się na inne części ciała;
- jeśli nagle pojawi się złe samopoczucie, poty, nudności (wymioty), trudności w oddychaniu, szybkie bicie serca, zawroty głowy.
- ▶ Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane wymienione powyżej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

#### **Inne działania niepożądane**

##### **Niezbyt częste działania niepożądane**

Dotyczy mniej niż 1 na 100 osób

**Objawy reakcji uczuleniowej.** Miejscowe reakcje uczuleniowe (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie) mogą pojawić się w miejscu wstrzyknięcia. Ustępują one zwykle po kilku tygodniach przyjmowania insuliny. W przypadku utrzymywania się ich dłużej lub w przypadku rozprzestrzeniania się ich na inne części ciała, należy skontaktować się z lekarzem. Patrz także Ciężka reakcja uczuleniowa powyżej.

**Zmiany w miejscu wstrzyknięcia** (lipodystrofia). W miejscu wstrzyknięcia tkanka tłuszczowa pod

skórą może się kurczyć (lipoatrofia) lub zagęścić (lipohipertrofia). Zmiany miejsc wstrzyknięć dla każdego wstrzyknięcia mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich zmian skórnych. W przypadku zauważenia zapadania się skóry lub zgrubienia w miejscu wstrzyknięcia, należy powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę. Reakcje te mogą się nasilać lub prowadzić do zmiany wchłaniania insuliny z takiego miejsca.

**Retinopatia cukrzycowa** (choroba oka powiązana z cukrzycą i mogąca prowadzić do utraty wzroku). Jeśli pacjent ma retinopatię cukrzycową i stężenie cukru we krwi nagle ulegnie poprawie, retinopatia może się nasilić. W takim przypadku należy skonsultować się z lekarzem.

**Obrzęki w okolicy stawów.** Po rozpoczęciu przyjmowania insuliny zatrzymanie wody w organizmie może spowodować pojawienie się obrzęków wokół kostek i innych stawów. Objawy te wkrótce ustępują. Jeśli nie ustąpią, należy skonsultować się z lekarzem.

**Bolesna neuropatia** (ból związany z uszkodzeniem nerwu). Jeśli stężenie cukru we krwi nagle ulegnie poprawie, może wystąpić nerwoból. Jest to tzw. ostra bolesna neuropatia, która zwykle przemija.

### **Bardzo rzadkie działania niepożądane**

Dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób

**Zaburzenia widzenia.** Zaburzenia widzenia mogą pojawić się na początku leczenia insuliną, ale są zazwyczaj tymczasowe.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **Działania niepożądane związane z cukrzycą**

#### **Duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)**

##### Duże stężenie cukru we krwi może wystąpić, jeśli:

- nie wstrzyknięto odpowiedniej ilości insuliny,
- pominięto przyjęcie insuliny lub przerwano stosowanie insuliny,
- wielokrotnie przyjęto mniejsze dawki insuliny niż wynosi zapotrzebowanie,
- wystąpi zakażenie i (lub) gorączka,
- spożyto zbyt duży posiłek,
- wykonano mniejszy niż zwykle wysiłek fizyczny.

##### Objawy dużego stężenia cukru we krwi

Objawy pojawiają się stopniowo. Zalicza się do nich: częstsze oddawanie moczu, zwiększone pragnienie, utratę apetytu, złe samopoczucie (nudności lub wymioty), uczucie senności i zmęczenia, zaczerwienienie i suchość skóry, suchość w ustach i owocowy zapach (acetonu) w wydychanym powietrzu.

##### Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na duże stężenie cukru we krwi

- ▶ Jeśli wystąpił któryś z powyższych objawów, należy zmierzyć stężenie cukru we krwi oraz, jeżeli to możliwe, sprawdzić obecność ciał ketonowych w moczu i natychmiast poszukać pomocy medycznej.
- ▶ Mogą to być objawy bardzo poważnego stanu - cukrzycowej kwasicy ketonowej (powstawanie kwasów we krwi, gdyż organizm rozkłada kwasy tłuszczowe zamiast węglowodanów). Nieleczona cukrzycowa kwasica ketonowa może prowadzić do śpiączki cukrzycowej, a nawet śmierci.

## 5. Jak przechowywać lek Mixtard

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiołki i opakowaniu kartonowym po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

**Przed otwarciem:** przechowywać w lodówce od 2°C do 8°C, z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

**Podczas stosowania lub doraźny zapas:** nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać. Insulinę można nosić przy sobie i przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 25°C) do 6 tygodni.

W celu ochrony przed światłem zawsze przechowywać fiołkę, która nie jest używana w opakowaniu zewnętrznym.

Usunąć igłę i strzykawkę po każdym wstrzyknięciu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera Mixtard 30

- Substancją czynną jest insulina ludzka. Lek Mixtard jest mieszaniną zawierającą 30% rozpuszczalnej insuliny ludzkiej i 70% insuliny ludzkiej izofanowej. Jeden ml zawiera 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej. Jedna fiołka zawiera 1000 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej w 10 ml zawiesiny do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to: chlorek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu, kwas solny, siarczan protaminy i woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda Mixtard i co zawiera opakowanie

Mixtard jest zawiesiną do wstrzykiwań. Po wymieszaniu zawiesina powinna być jednolicie biała i mętna.

Wielkości opakowań to 1 lub 5 fiołek po 10 ml lub opakowanie zbiorcze: 5 opakowań po 1 x 10 ml fiołek. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Mętna, biała i wodnista zawiesina.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

Wytwórca może być zidentyfikowany poprzez numer serii wydrukowany na kartonie i na etykiecie:

- w przypadku gdy drugim i trzecim znakiem jest S6 lub ZF wytwórcą jest Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dania;
- w przypadku gdy drugim i trzecim znakiem jest A7 wytwórcą jest Novo Nordisk Production

SAS, 45 Avenue d'Orléans, F-28002 Chartres, Francja.

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku znajduje się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Mixtard 30 Penfill 100 jednostek międzynarodowych/ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie insulina ludzka

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest Mixtard i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mixtard
3. Jak stosować lek Mixtard
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Mixtard
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Mixtard i w jakim celu się go stosuje

Mixtard jest insuliną ludzką zarówno szybko jak i długo działającą.

Mixtard jest stosowany w celu zmniejszenia dużego stężenia cukru we krwi u pacjentów z diabetes mellitus (cukrzycą). Cukrzyca jest chorobą, w wyniku której organizm nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny wystarczającej do kontrolowania stężenia cukru we krwi. Leczenie lekiem Mixtard pomaga zapobiegać powikłaniom cukrzycy.

Początek działania leku Mixtard, polegający na zmniejszeniu stężenia cukru we krwi następuje po około 30 minutach po wstrzyknięciu i utrzymuje się przez około 24 godziny.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mixtard

##### Nie stosować leku Mixtard:

- ▶ jeśli pacjent ma uczulenie na insulinę ludzką lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, patrz punkt 6;
- ▶ jeśli istnieje podejrzenie rozpoczynającej się hipoglikemii (małe stężenie cukru we krwi), patrz Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych w punkcie 4;
- ▶ w pompach insulinowych;
- ▶ jeśli wkład lub urządzenie zawierające wkład zostało upuszczone, zniszczone lub zgniecione;
- ▶ jeśli nie był odpowiednio przechowywany lub jeśli został zamrożony, patrz punkt 5;
- ▶ jeśli wymieszana insulina nie jest jednolicie biała i mętna.

Nie stosować leku Mixtard w jakimkolwiek z przypadków wymienionych powyżej. Należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

##### Przed zastosowaniem leku Mixtard należy:

- ▶ sprawdzić etykietę, aby upewnić się, że stosowany jest odpowiedni rodzaj insuliny;



- ▶ zawsze sprawdzić wkład, w tym gumowy tłok na końcu wkładu. Nie używać wkładu, jeżeli widoczne są jakiegokolwiek uszkodzenia lub, jeśli gumowy tłok został odciągnięty powyżej białego paska na etykiecie na końcu wkładu. Może to spowodować wyciek insuliny. Jeśli podejrzewa się, że wkład jest uszkodzony, należy zwrócić go do dostawcy. Dalsze informacje znajdują się w instrukcji obsługi wstrzykiwacza;
- ▶ zawsze do każdego wstrzyknięcia używać nowej igły, aby zapobiec zanieczyszczeniu insuliny;
- ▶ igieł i leku Mixtard Penfill nie wolno przekazywać innym osobom.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Niektóre stany i aktywności mogą mieć wpływ na zapotrzebowanie na insulinę. Należy skonsultować się z lekarzem:

- ▶ w przypadku współistniejących chorób nerek lub wątroby, nadnerczy, przysadki lub tarczycy;
- ▶ jeśli wykonuje się większy wysiłek fizyczny niż zwykle lub jeśli chce się zmienić dotychczas stosowaną dietę, gdyż może mieć to wpływ na stężenie cukru we krwi;
- ▶ w czasie choroby należy kontynuować przyjmowanie insuliny i skonsultować się z lekarzem;
- ▶ jeśli planuje się wyjazd za granicę zmiana strefy czasowej może spowodować inne zapotrzebowanie na insulinę i zmianę godzin wstrzyknięć.

### **Lek Mixtard a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mają wpływ na stężenie cukru we krwi, przez co mogą zmieniać zapotrzebowanie na insulinę. Poniżej wymienione są najczęściej stosowane leki mogące mieć wpływ na leczenie insuliną.

Stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się (hipoglikemia), jeśli stosowane są:

- inne leki w leczeniu cukrzycy,
- inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) (stosowane w leczeniu depresji),
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia),
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) (stosowane w leczeniu pewnych chorób serca lub nadciśnienia),
- salicylany (stosowane przeciwbólowo lub w celu obniżenia gorączki),
- steroidy anaboliczne (takie jak testosteron),
- sulfonamidy (stosowane w leczeniu zakażeń).

Stężenie cukru we krwi może zwiększyć się (hiperglikemia), jeśli stosowane są:

- doustne leki antykoncepcyjne (tabletki antykoncepcyjne),
- leki tiazydowe (stosowane w leczeniu nadciśnienia lub nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie),
- glikokortykosteroidy (takie jak kortyzon stosowany w leczeniu stanów zapalnych),
- hormony tarczycy (stosowane w leczeniu schorzeń tarczycy),
- leki sympatykomimetyczne (takie jak epinefryna [adrenalina], salbutamol lub terbutalina stosowane w leczeniu astmy),
- hormon wzrostu (lek stosowany w celu stymulacji szkieletowego i somatycznego wzrostu, mający wpływ na procesy metaboliczne),
- danazol (lek wpływający na owulację).

Oktreotyd i lanreotyd (stosowane w leczeniu akromegalii, rzadkiego zaburzenia hormonalnego występującego głównie u dorosłych w średnim wieku i spowodowanego nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu przez przysadkę) mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cukru we krwi.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia) mogą osłabiać lub całkowicie znieść pierwsze objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi.

Pioglitazon (tabletki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2)

U niektórych pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2 i chorobą serca lub wcześniejszym udarem

leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną rozwijała się niewydolność serca. Należy poinformować lekarza tak szybko, jak to jest możliwe o wystąpieniu objawów niewydolności serca takich jak: niezwyczajna duszność lub szybki przyrost masy ciała lub miejscowe obrzmienie (obrzęk).

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli stosuje się którykolwiek z leków wymienionych powyżej.

#### **Stosowanie leku Mixtard z alkoholem**

- ▶ Jeśli spożywa się alkohol, zapotrzebowanie na insulinę może ulec zmianie, gdyż stężenie cukru we krwi może się zwiększać lub zmniejszać. Zalecane jest dokładne monitorowanie.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

- ▶ Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Mixtard może być stosowany w ciąży. W ciąży i po porodzie może być konieczna zmiana dawki insuliny. Ścisła kontrola cukrzycy i zapobieganie hipoglikemii są ważne dla zdrowia dziecka.
- ▶ Nie ma przeciwwskazań dotyczących stosowania leku Mixtard podczas karmienia piersią.

W ciąży lub w okresie karmienia piersią, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwane maszyn**

- ▶ Należy skontaktować się z lekarzem w celu rozważenia możliwości prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn, jeśli:
  - występują częste stany hipoglikemii;
  - występują trudności w rozpoznaniu objawów hipoglikemii.

Małe lub duże stężenie cukru we krwi może wpływać na koncentrację i zdolność reagowania, a tym samym na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Należy pamiętać, że może to stwarzać zagrożenie dla pacjenta i innych osób.

#### **Mixtard zawiera sól**

Mixtard zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że praktycznie jest "wolny od sodu".

### **3. Jak stosować lek Mixtard**

#### **Dawka i kiedy przyjmować insulinę**

Insulinę należy zawsze przyjmować i dostosowywać dawkę zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Należy spożyć posiłek lub przekąskę zawierającą węglowodany w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia insuliny.

Nie należy zmieniać insuliny bez porozumienia z lekarzem. Jeśli lekarz zmienił typ lub rodzaj insuliny może zaistnieć konieczność dostosowania dawki, co powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

#### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Mixtard może być stosowany u dzieci i młodzieży.

## Szczególne grupy pacjentów

W przypadku upośledzenia czynności nerek bądź wątroby lub w wieku powyżej 65 lat należy regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi i omówić z lekarzem zmiany dawki insuliny.

## Sposób i miejsce wstrzyknięcia

Mixtard należy podawać we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnie). Nigdy nie wstrzykiwać samodzielnie insuliny bezpośrednio do żyły (dożylnie) lub w mięsień (domięśniowo).

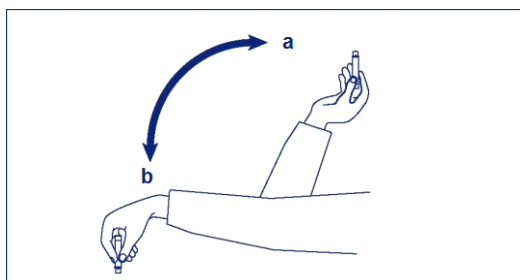
Dla każdego wstrzyknięcia należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru skóry. Może to zmniejszyć ryzyko wystąpienia zgrubień lub zapadania się skóry, patrz punkt 4. Najkorzystniej jest wstrzykiwać insulinę w okolicę brzucha, pośladki, przednią część uda lub ramię. Insulina działa najszybciej, gdy jest wstrzykiwana w okolicę brzucha. Należy zawsze regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi.

- ▶ Nie napełniać wkładu ponownie.
- ▶ Wkłady Mixtard Penfill przeznaczone są do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist.
- ▶ Jeśli jest stosowany Mixtard Penfill i inna insulina we wkładzie Penfill, należy używać dwóch wstrzykiwaczy po jednym dla każdego rodzaju insuliny.
- ▶ Zawsze należy mieć przy sobie zapasowy wkład Penfill, na wypadek zgubienia lub zniszczenia używanego wkładu.

## Mieszanie leku Mixtard

Zawsze sprawdzić, czy pozostała wystarczająca ilość insuliny (co najmniej 12 jednostek) we wkładzie umożliwiająca jej wymieszanie. Jeśli we wkładzie nie ma wystarczającej ilości insuliny, należy użyć nowego wkładu. Patrz instrukcja obsługi wstrzykiwacza w celu dalszych informacji.

- ▶ **Za każdym razem, gdy stosuje się nowy Mixtard Penfill** (przed umieszczeniem wkładu w systemie podawania insuliny).
  - Przed użyciem doprowadzić insulinę do temperatury pokojowej. Ułatwi to wymieszanie.
  - Poruszać wkładem w górę i w dół między pozycjami **a** i **b** (patrz rysunek) tak, aby szklana kulka przemieszczała się od jednego końca wkładu do drugiego, co najmniej 20 razy.
  - Powyższą czynność należy powtórzyć co najmniej 10 razy przed każdym wstrzyknięciem.
  - Powyższą czynność trzeba zawsze powtarzać do momentu, aż zawieszina stanie się jednolicie biała i mętna.
  - Kolejne etapy wstrzyknięcia należy wykonać natychmiast.



## Jak wstrzykiwać Mixtard

- ▶ Wstrzyknąć insulinę pod skórę. Wykonując wstrzyknięcie, należy stosować się do zaleceń lekarza lub pielęgniarki oraz do instrukcji obsługi wstrzykiwacza.
- ▶ Pozostawić igłę pod skórą przez co najmniej 6 sekund. Przycisk podania dawki powinien być wciśnięty do oporu, aż do momentu, gdy igła zostanie wyjęta spod skóry. Zapewni to podanie całej dawki i ograniczy możliwy przepływ krwi do igły lub zbiornika insuliny.
- ▶ Po każdym wstrzyknięciu należy upewnić się, że igła została usunięta. Mixtard przechowywać

bez założonej igły. W przeciwnym razie insulina może wyciekać, co może spowodować niedokładne dawkowanie.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki insuliny**

Jeśli wstrzyknięto insuliny więcej niż potrzeba, wówczas stężenie cukru we krwi jest za małe (hipoglikemia). Patrz Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych w punkcie 4.

### **Pominięcie przyjęcia insuliny**

Jeśli zapomni się przyjąć insulinę, stężenie cukru we krwi może być zbyt duże (hiperglikemia). Patrz Działania niepożądane związane z cukrzycą w punkcie 4.

### **Przerwanie stosowania insuliny**

Nie wolno przerywać stosowania insuliny bez porozumienia z lekarzem, który wyjaśni co należy zrobić. Może to doprowadzić do bardzo dużego stężenia cukru we krwi (ciężka hiperglikemia) i kwasicy ketonowej. Patrz Działania niepożądane związane z cukrzycą w punkcie 4.

W przypadku jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych**

**Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)** jest bardzo częstym działaniem niepożądanym. Dotyczy więcej niż 1 na każde 10 osób.

#### Małe stężenie cukru we krwi może wystąpić, jeśli:

- wstrzyknięto więcej insuliny niż potrzeba,
- posiłek był za mały lub pominięto go,
- wykonano większy wysiłek fizyczny niż zwykle,
- spożyto alkohol, patrz Stosowanie leku Mixtard z alkoholem w punkcie 2.

Objawy małego stężenia cukru we krwi: zimne poty, chłodna blada skóra, ból głowy, kołatanie serca, złe samopoczucie (nudności), uczucie silnego głodu, przemijające zaburzenia widzenia, senność, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, nerwowość lub drżenia, niepokój, stan splątania, zaburzenie koncentracji.

Małe stężenie cukru we krwi o ciężkim przebiegu może prowadzić do utraty przytomności. Utrzymujące się małe stężenie cukru we krwi o ciężkim przebiegu, jeśli nie jest leczone może spowodować uszkodzenie mózgu (czasowe lub trwałe), a nawet śmierć. Pacjent może szybciej odzyskać przytomność po wstrzyknięciu hormonu glukagonu przez osobę przeszkoloną. Po podaniu glukagonu, od razu po odzyskaniu przytomności, pacjent powinien spożyć cukier lub przekąskę zawierającą cukier. Jeśli pacjent nie odzyskuje przytomności po podaniu glukagonu, powinien być leczony w szpitalu.

#### Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na małe stężenie cukru we krwi

- ▶ Jeżeli stężenie cukru we krwi jest za małe, należy spożyć tabletki z glukozą lub inną przekąskę zawierającą cukier (słodycze, ciastka, sok owocowy). Należy zmierzyć stężenie cukru we krwi i odpocząć. Zawsze należy mieć przy sobie tabletki z glukozą, słodycze, ciastka lub sok owocowy, na wszelki wypadek.
- ▶ Jeśli objawy małego stężenia cukru we krwi ustąpią lub, jeśli stężenie cukru we krwi

ustabilizuje się, należy kontynuować leczenie insuliną.

- ▶ W przypadku małego stężenia cukru we krwi z utratą przytomności, gdy zaistniała potrzeba podania glukagonu lub częstych stanów małego stężenia cukru we krwi należy skontaktować się z lekarzem. Może być konieczna zmiana dawki i pory przyjmowania insuliny oraz diety i aktywności fizycznej.

Pacjent powinien powiedzieć odpowiednim osobom o cukrzycy i o wszystkich ewentualnych konsekwencjach choroby, w tym ryzyku utraty przytomności z powodu małego stężenia cukru we krwi. Należy poinformować odpowiednie osoby, że w przypadku utraty przytomności, nieprzytomnego trzeba ułożyć na boku i szybko wezwać pomoc medyczną. Nie wolno w takim przypadku podawać pacjentowi nic do jedzenia ani do picia, ponieważ mogłoby to być przyczyną zadławienia.

**Ciężka reakcja uczuleniowa** na lek Mixtard lub na którykolwiek z jego składników (tzw. uogólniona reakcja uczuleniowa) jest bardzo rzadkim działaniem niepożądanym, lecz może stanowić zagrożenie życia. Dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- jeśli objawy nadwrażliwości rozprzestrzeniają się na inne części ciała;
  - jeśli nagle pojawi się złe samopoczucie, poty, nudności (wymioty), trudności w oddychaniu, szybkie bicie serca, zawroty głowy.
- ▶ Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane wymienione powyżej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

### **Inne działania niepożądane**

#### **Niezbyt częste działania niepożądane**

Dotyczy mniej niż 1 na 100 osób

**Objawy reakcji uczuleniowej.** Miejscowe reakcje uczuleniowe (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie) mogą pojawić się w miejscu wstrzyknięcia. Ustępują one zwykle po kilku tygodniach przyjmowania insuliny. W przypadku utrzymywania się ich dłużej lub w przypadku rozprzestrzeniania się ich na inne części ciała, należy skontaktować się z lekarzem. Patrz także Ciężka reakcja uczuleniowa powyżej.

**Zmiany w miejscu wstrzyknięcia** (lipodystrofia). W miejscu wstrzyknięcia tkanka tłuszczowa pod skórą może się kureczyć (lipoatrofia) lub zagęścić (lipohipertrofia). Zmiany miejsc wstrzyknięć dla każdego wstrzyknięcia mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich zmian skórnych. W przypadku zauważenia zapadania się skóry lub zgrubienia w miejscu wstrzyknięcia, należy powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę. Reakcje te mogą się nasilać lub prowadzić do zmiany wchłaniania insuliny z takiego miejsca.

**Retinopatia cukrzycowa** (choroba oka powiązana z cukrzycą i mogąca prowadzić do utraty wzroku). Jeśli pacjent ma retinopatię cukrzycową i stężenie cukru we krwi nagle ulegnie poprawie, retinopatia może się nasilić. W takim przypadku należy skonsultować się z lekarzem.

**Obrzęki w okolicy stawów.** Po rozpoczęciu przyjmowania insuliny zatrzymanie wody w organizmie może spowodować pojawienie się obrzęków wokół kostek i innych stawów. Objawy te wkrótce ustępują. Jeśli nie ustąpią, należy skonsultować się z lekarzem.

**Bolesna neuropatia** (ból związany z uszkodzeniem nerwu). Jeśli stężenie cukru we krwi nagle ulegnie poprawie, może wystąpić nerwoból. Jest to tzw. ostra bolesna neuropatia, która zwykle przemija.

#### **Bardzo rzadkie działania niepożądane**

Dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób

**Zaburzenia widzenia.** Zaburzenia widzenia mogą pojawić się na początku leczenia insuliną, ale są zazwyczaj tymczasowe.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **Działania niepożądane związane z cukrzycą**

#### **Duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)**

Duże stężenie cukru we krwi może wystąpić, jeśli:

- nie wstrzyknięto odpowiedniej ilości insuliny,
- pominięto przyjęcie insuliny lub przerwano stosowanie insuliny,
- wielokrotnie przyjęto mniejsze dawki insuliny niż wynosi zapotrzebowanie,
- wystąpi zakażenie i (lub) gorączka,
- spożyto zbyt duży posiłek,
- wykonano mniejszy niż zwykle wysiłek fizyczny.

#### Objawy dużego stężenia cukru we krwi

Objawy pojawiają się stopniowo. Zalicza się do nich: częstsze oddawanie moczu, zwiększone pragnienie, utratę apetytu, złe samopoczucie (nudności lub wymioty), uczucie senności i zmęczenia, zaczerwienienie i suchość skóry, suchość w ustach i owocowy zapach (acetonu) w wydychanym powietrzu.

#### Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na duże stężenie cukru we krwi

- ▶ Jeśli wystąpił któryś z powyższych objawów, należy zmierzyć stężenie cukru we krwi oraz, jeżeli to możliwe, sprawdzić obecność ciał ketonowych w moczu i natychmiast poszukać pomocy medycznej.
- ▶ Mogą to być objawy bardzo poważnego stanu - cukrzycowej kwasicy ketonowej (powstawanie kwasów we krwi, gdyż organizm rozkłada kwasy tłuszczowe zamiast węglowodanów). Nieleczona cukrzycowa kwasica ketonowa może prowadzić do śpiączki cukrzycowej, a nawet śmierci.

## **5. Jak przechowywać lek Mixtard**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wkładu i opakowaniu kartonowym po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

**Przed otwarciem:** przechowywać w lodówce od 2°C do 8°C, z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

**Podczas stosowania lub doraźny zapas:** nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać. Insulinę można nosić przy sobie i przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) do 6 tygodni.

W celu ochrony przed światłem zawsze przechowywać wkład, który nie jest używany w opakowaniu zewnętrznym.

Usunąć igłę po każdym wstrzyknięciu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Mixtard 30**

- Substancją czynną jest insulina ludzka. Lek Mixtard jest mieszaniną zawierającą 30% rozpuszczalnej insuliny ludzkiej i 70% insuliny ludzkiej izofanowej. Jeden ml zawiera 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej. Jeden wkład zawiera 300 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej w 3 ml zawiesiny do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to: chlorek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu, kwas solny, siarczan protaminy i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda Mixtard i co zawiera opakowanie**

Mixtard jest zawiesiną do wstrzykiwań. Po wymieszaniu zawiesina powinna być jednolicie biała i mętna.

Wielkości opakowań to 1, 5 i 10 wkładów po 3 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Mętna, biała i wodnista zawiesina.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

#### Podmiot odpowiedzialny

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

#### Wytwórca

Wytwórca może być zidentyfikowany poprzez numer serii wydrukowany na kartonie i na etykiecie:

- w przypadku gdy drugim i trzecim znakiem jest S6, P5, K7, R7, VG, FG lub ZF, wytwórcą jest Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dania;
- w przypadku gdy drugim i trzecim znakiem jest H7 lub T6, wytwórcą jest Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orléans, F-28002 Chartres, Francja.

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

### **Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku znajduje się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Mixtard 40 Penfill 100 jednostek międzynarodowych/ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie insulina ludzka

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest Mixtard i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mixtard
3. Jak stosować lek Mixtard
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Mixtard
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Mixtard i w jakim celu się go stosuje

Mixtard jest insuliną ludzką zarówno szybko jak i długo działającą.

Mixtard jest stosowany w celu zmniejszenia dużego stężenia cukru we krwi u pacjentów z diabetes mellitus (cukrzycą). Cukrzyca jest chorobą, w wyniku której organizm nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny wystarczającej do kontrolowania stężenia cukru we krwi. Leczenie lekiem Mixtard pomaga zapobiegać powikłaniom cukrzycy.

Początek działania leku Mixtard, polegający na zmniejszeniu stężenia cukru we krwi następuje po około 30 minutach po wstrzyknięciu i utrzymuje się przez około 24 godziny.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mixtard

##### Nie stosować leku Mixtard:

- ▶ jeśli pacjent ma uczulenie na insulinę ludzką lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, patrz punkt 6;
- ▶ jeśli istnieje podejrzenie rozpoczynającej się hipoglikemii (małe stężenie cukru we krwi), patrz Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych w punkcie 4;
- ▶ w pompach insulinowych;
- ▶ jeśli wkład lub urządzenie zawierające wkład zostało upuszczone, zniszczone lub zgniecione;
- ▶ jeśli nie był odpowiednio przechowywany lub jeśli został zamrożony, patrz punkt 5;
- ▶ jeśli wymieszana insulina nie jest jednolicie biała i mętna.

Nie stosować leku Mixtard w jakimkolwiek z przypadków wymienionych powyżej. Należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

##### Przed zastosowaniem leku Mixtard należy:

- ▶ sprawdzić etykietę, aby upewnić się, że stosowany jest odpowiedni rodzaj insuliny;



- ▶ zawsze sprawdzić wkład, w tym gumowy tłok na końcu wkładu. Nie używać wkładu, jeżeli widoczne są jakiegokolwiek uszkodzenia lub, jeśli gumowy tłok został odciągnięty powyżej białego paska na etykiecie na końcu wkładu. Może to spowodować wyciek insuliny. Jeśli podejrzewa się, że wkład jest uszkodzony, należy zwrócić go do dostawcy. Dalsze informacje znajdują się w instrukcji obsługi wstrzykiwacza;
- ▶ zawsze do każdego wstrzyknięcia używać nowej igły, aby zapobiec zanieczyszczeniu insuliny;
- ▶ igieł i leku Mixtard Penfill nie wolno przekazywać innym osobom.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Niektóre stany i aktywności mogą mieć wpływ na zapotrzebowanie na insulinę. Należy skonsultować się z lekarzem:

- ▶ w przypadku współistniejących chorób nerek lub wątroby, nadnerczy, przysadki lub tarczycy;
- ▶ jeśli wykonuje się większy wysiłek fizyczny niż zwykle lub jeśli chce się zmienić dotychczas stosowaną dietę, gdyż może mieć to wpływ na stężenie cukru we krwi;
- ▶ w czasie choroby należy kontynuować przyjmowanie insuliny i skonsultować się z lekarzem;
- ▶ jeśli planuje się wyjazd za granicę zmiana strefy czasowej może spowodować inne zapotrzebowanie na insulinę i zmianę godzin wstrzyknięć.

### **Lek Mixtard a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

Niektóre leki mają wpływ na stężenie cukru we krwi, przez co mogą zmieniać zapotrzebowanie na insulinę. Poniżej wymienione są najczęściej stosowane leki mogące mieć wpływ na leczenie insuliną.

Stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się (hipoglikemia), jeśli stosowane są:

- inne leki w leczeniu cukrzycy,
- inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) (stosowane w leczeniu depresji),
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia),
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) (stosowane w leczeniu pewnych chorób serca lub nadciśnienia),
- salicylany (stosowane przeciwbólowo lub w celu obniżenia gorączki),
- steroidy anaboliczne (takie jak testosteron),
- sulfonamidy (stosowane w leczeniu zakażeń).

Stężenie cukru we krwi może zwiększyć się (hiperglikemia), jeśli stosowane są:

- doustne leki antykoncepcyjne (tabletki antykoncepcyjne),
- leki tiazydowe (stosowane w leczeniu nadciśnienia lub nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie),
- glikokortykosteroidy (takie jak kortyzon stosowany w leczeniu stanów zapalnych),
- hormony tarczycy (stosowane w leczeniu schorzeń tarczycy),
- leki sympatykomimetyczne (takie jak epinefryna [adrenalina], salbutamol lub terbutalina stosowane w leczeniu astmy),
- hormon wzrostu (lek stosowany w celu stymulacji szkieletowego i somatycznego wzrostu, mający wpływ na procesy metaboliczne),
- danazol (lek wpływający na owulację).

Oktreotyd i lanreotyd (stosowane w leczeniu akromegalii, rzadkiego zaburzenia hormonalnego występującego głównie u dorosłych w średnim wieku i spowodowanego nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu przez przysadkę) mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cukru we krwi.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia) mogą osłabiać lub całkowicie znieść pierwsze objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi.

Pioglitazon (tabletki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2)

U niektórych pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2 i chorobą serca lub wcześniejszym udarem

leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną rozwijała się niewydolność serca. Należy poinformować lekarza tak szybko, jak to jest możliwe o wystąpieniu objawów niewydolności serca takich jak: niezwyczajna duszność lub szybki przyrost masy ciała lub miejscowe obrzmienie (obrzęk).

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli stosuje się którykolwiek z leków wymienionych powyżej.

#### **Stosowanie leku Mixtard z alkoholem**

- ▶ Jeśli spożywa się alkohol, zapotrzebowanie na insulinę może ulec zmianie, gdyż stężenie cukru we krwi może się zwiększać lub zmniejszać. Zalecane jest dokładne monitorowanie.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

- ▶ Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Mixtard może być stosowany w ciąży. W ciąży i po porodzie może być konieczna zmiana dawki insuliny. Ścisła kontrola cukrzycy i zapobieganie hipoglikemii są ważne dla zdrowia dziecka.
- ▶ Nie ma przeciwwskazań dotyczących stosowania leku Mixtard podczas karmienia piersią.

W ciąży lub w okresie karmienia piersią, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

- ▶ Należy skontaktować się z lekarzem w celu rozważenia możliwości prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli:
  - występują częste stany hipoglikemii;
  - występują trudności w rozpoznaniu objawów hipoglikemii.

Małe lub duże stężenie cukru we krwi może wpływać na koncentrację i zdolność reagowania, a tym samym na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy pamiętać, że może to stwarzać zagrożenie dla pacjenta i innych osób.

#### **Mixtard zawiera sól**

Mixtard zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że praktycznie jest "wolny od sodu".

### **3. Jak stosować lek Mixtard**

#### **Dawka i kiedy przyjmować insulinę**

Insulinę należy zawsze przyjmować i dostosowywać dawkę zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Należy spożyć posiłek lub przekąskę zawierającą węglowodany w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia insuliny.

Nie należy zmieniać insuliny bez porozumienia z lekarzem. Jeśli lekarz zmienił typ lub rodzaj insuliny może zaistnieć konieczność dostosowania dawki, co powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

#### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Mixtard może być stosowany u dzieci i młodzieży.

## Szczególne grupy pacjentów

W przypadku upośledzenia czynności nerek bądź wątroby lub w wieku powyżej 65 lat należy regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi i omówić z lekarzem zmiany dawki insuliny.

## Sposób i miejsce wstrzyknięcia

Mixtard należy podawać we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnie). Nigdy nie wstrzykiwać samodzielnie insuliny bezpośrednio do żyły (dożylnie) lub w mięsień (domięśniowo).

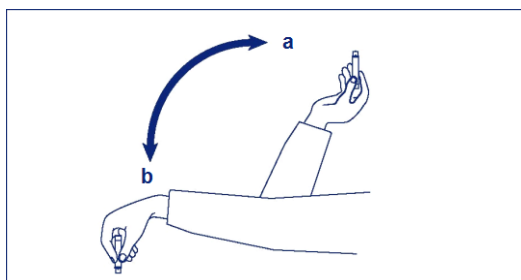
Dla każdego wstrzyknięcia należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru skóry. Może to zmniejszyć ryzyko wystąpienia zgrubień lub zapadania się skóry, patrz punkt 4. Najkorzystniej jest wstrzykiwać insulinę w okolicę brzucha, pośladki, przednią część uda lub ramię. Insulina działa najszybciej, gdy jest wstrzykiwana w okolicę brzucha. Należy zawsze regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi.

- ▶ Nie napełniać wkładu ponownie.
- ▶ Wkłady Mixtard Penfill przeznaczone są do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist.
- ▶ Jeśli jest stosowany Mixtard Penfill i inna insulina we wkładzie Penfill, należy używać dwóch wstrzykiwaczy po jednym dla każdego rodzaju insuliny.
- ▶ Zawsze należy mieć przy sobie zapasowy wkład Penfill, na wypadek zgubienia lub zniszczenia używanego wkładu.

## Mieszanie leku Mixtard

Zawsze sprawdzić, czy pozostała wystarczająca ilość insuliny (co najmniej 12 jednostek) we wkładzie umożliwiająca jej wymieszanie. Jeśli we wkładzie nie ma wystarczającej ilości insuliny, należy użyć nowego wkładu. Patrz instrukcja obsługi wstrzykiwacza w celu dalszych informacji.

- ▶ **Za każdym razem, gdy stosuje się nowy Mixtard Penfill** (przed umieszczeniem wkładu w systemie podawania insuliny).
  - Przed użyciem doprowadzić insulinę do temperatury pokojowej. Ułatwi to wymieszanie.
  - Poruszać wkładem w górę i w dół między pozycjami **a** i **b** (patrz rysunek) tak, aby szklana kulka przemieszczała się od jednego końca wkładu do drugiego, co najmniej 20 razy.
  - Powyższą czynność należy powtórzyć co najmniej 10 razy przed każdym wstrzyknięciem.
  - Powyższą czynność trzeba zawsze powtarzać do momentu, aż zawieszina stanie się jednolicie biała i mętna.
  - Kolejne etapy wstrzyknięcia należy wykonać natychmiast.



## Jak wstrzykiwać Mixtard

- ▶ Wstrzyknąć insulinę pod skórę. Wykonując wstrzyknięcie, należy stosować się do zaleceń lekarza lub pielęgniarki oraz do instrukcji obsługi wstrzykiwacza.
- ▶ Pozostawić igłę pod skórą przez co najmniej 6 sekund. Przycisk podania dawki powinien być wciśnięty do oporu, aż do momentu, gdy igła zostanie wyjęta spod skóry. Zapewni to podanie całej dawki i ograniczy możliwy przepływ krwi do igły lub zbiornika insuliny.

- ▶ Po każdym wstrzyknięciu należy upewnić się, że igła została usunięta. Mixtard przechowywać bez założonej igły. W przeciwnym razie insulina może wyciekać, co może spowodować niedokładne dawkowanie.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki insuliny**

Jeśli wstrzyknięto insuliny więcej niż potrzeba, wówczas stężenie cukru we krwi jest za małe (hipoglikemia). Patrz Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych w punkcie 4.

### **Pominięcie przyjęcia insuliny**

Jeśli zapomni się przyjąć insulinę, stężenie cukru we krwi może być zbyt duże (hiperglikemia). Patrz Działania niepożądane związane z cukrzycą w punkcie 4.

### **Przerwanie stosowania insuliny**

Nie wolno przerywać stosowania insuliny bez porozumienia z lekarzem, który wyjaśni co należy zrobić. Może to doprowadzić do bardzo dużego stężenia cukru we krwi (ciężka hiperglikemia) i kwasicy ketonowej. Patrz Działania niepożądane związane z cukrzycą w punkcie 4.

W przypadku jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych**

**Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)** jest bardzo częstym działaniem niepożądanym. Dotyczy więcej niż 1 na każde 10 osób.

#### Małe stężenie cukru we krwi może wystąpić, jeśli:

- wstrzyknięto więcej insuliny niż potrzeba,
- posiłek był za mały lub pominięto go,
- wykonano większy wysiłek fizyczny niż zwykle,
- spożyto alkohol, patrz Stosowanie leku Mixtard z alkoholem w punkcie 2.

Objawy małego stężenia cukru we krwi: zimne poty, chłodna blada skóra, ból głowy, kołatanie serca, złe samopoczucie (nudności), uczucie silnego głodu, przemijające zaburzenia widzenia, senność, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, nerwowość lub drżenia, niepokój, stan splątania, zaburzenie koncentracji.

Małe stężenie cukru we krwi o ciężkim przebiegu może prowadzić do utraty przytomności. Utrzymujące się małe stężenie cukru we krwi o ciężkim przebiegu, jeśli nie jest leczone może spowodować uszkodzenie mózgu (czasowe lub trwałe), a nawet śmierć. Pacjent może szybciej odzyskać przytomność po wstrzyknięciu hormonu glukagonu przez osobę przeszkoloną. Po podaniu glukagonu, od razu po odzyskaniu przytomności, pacjent powinien spożyć cukier lub przekąskę zawierającą cukier. Jeśli pacjent nie odzyskuje przytomności po podaniu glukagonu, powinien być leczony w szpitalu.

#### Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na małe stężenie cukru we krwi

- ▶ Jeżeli stężenie cukru we krwi jest za małe, należy spożyć tabletki z glukozą lub inną przekąskę zawierającą cukier (słodycze, ciastka, sok owocowy). Należy zmierzyć stężenie cukru we krwi i odpocząć. Zawsze należy mieć przy sobie tabletki z glukozą, słodycze, ciastka lub sok owocowy, na wszelki wypadek.

- ▶ Jeśli objawy małego stężenia cukru we krwi ustąpią lub, jeśli stężenie cukru we krwi ustabilizuje się, należy kontynuować leczenie insuliną.
- ▶ W przypadku małego stężenia cukru we krwi z utratą przytomności, gdy zaistniała potrzeba podania glukagonu lub częstych stanów małego stężenia cukru we krwi należy skontaktować się z lekarzem. Może być konieczna zmiana dawki i pory przyjmowania insuliny oraz diety i aktywności fizycznej.

Pacjent powinien powiedzieć odpowiednim osobom o cukrzycy i o wszystkich ewentualnych konsekwencjach choroby, w tym ryzyku utraty przytomności z powodu małego stężenia cukru we krwi. Należy poinformować odpowiednie osoby, że w przypadku utraty przytomności, nieprzytomnego trzeba ułożyć na boku i szybko wezwać pomoc medyczną. Nie wolno w takim przypadku podawać pacjentowi nic do jedzenia ani do picia, ponieważ mogłoby to być przyczyną zadławienia.

**Ciężka reakcja uczuleniowa** na lek Mixtard lub na którykolwiek z jego składników (tzw. uogólniona reakcja uczuleniowa) jest bardzo rzadkim działaniem niepożądanym, lecz może stanowić zagrożenie życia. Dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- jeśli objawy nadwrażliwości rozprzestrzeniają się na inne części ciała;
- jeśli nagle pojawi się złe samopoczucie, poty, nudności (wymioty), trudności w oddychaniu, szybkie bicie serca, zawroty głowy.
- ▶ Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane wymienione powyżej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

### **Inne działania niepożądane**

#### **Niezbyt częste działania niepożądane**

Dotyczy mniej niż 1 na 100 osób

**Objawy reakcji uczuleniowej.** Miejscowe reakcje uczuleniowe (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie) mogą pojawić się w miejscu wstrzyknięcia. Ustępują one zwykle po kilku tygodniach przyjmowania insuliny. W przypadku utrzymywania się ich dłużej lub w przypadku rozprzestrzeniania się ich na inne części ciała, należy skontaktować się z lekarzem. Patrz także Ciężka reakcja uczuleniowa powyżej.

**Zmiany w miejscu wstrzyknięcia** (lipodystrofia). W miejscu wstrzyknięcia tkanka tłuszczowa pod skórą może się kurczyć (lipoatrofia) lub zagęścić (lipohipertrofia). Zmiany miejsc wstrzyknięć dla każdego wstrzyknięcia mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich zmian skórnych. W przypadku zauważenia zapadania się skóry lub zgrubienia w miejscu wstrzyknięcia, należy powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę. Reakcje te mogą się nasilać lub prowadzić do zmiany wchłaniania insuliny z takiego miejsca.

**Retinopatia cukrzycowa** (choroba oka powiązana z cukrzycą i mogąca prowadzić do utraty wzroku). Jeśli pacjent ma retinopatię cukrzycową i stężenie cukru we krwi nagle ulegnie poprawie, retinopatia może się nasilić. W takim przypadku należy skonsultować się z lekarzem.

**Obrzęki w okolicy stawów.** Po rozpoczęciu przyjmowania insuliny zatrzymanie wody w organizmie może spowodować pojawienie się obrzęków wokół kostek i innych stawów. Objawy te wkrótce ustępują. Jeśli nie ustąpią, należy skonsultować się z lekarzem.

**Bolesna neuropatia** (ból związany z uszkodzeniem nerwu). Jeśli stężenie cukru we krwi nagle ulegnie poprawie, może wystąpić nerwoból. Jest to tzw. ostra bolesna neuropatia, która zwykle przemija.

#### **Bardzo rzadkie działania niepożądane**

Dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób

**Zaburzenia widzenia.** Zaburzenia widzenia mogą pojawić się na początku leczenia insuliną, ale są zazwyczaj tymczasowe.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **Działania niepożądane związane z cukrzycą**

#### **Duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)**

##### Duże stężenie cukru we krwi może wystąpić, jeśli:

- nie wstrzyknięto odpowiedniej ilości insuliny,
- pominięto przyjęcie insuliny lub przerwano stosowanie insuliny,
- wielokrotnie przyjęto mniejsze dawki insuliny niż wynosi zapotrzebowanie,
- wystąpi zakażenie i (lub) gorączka,
- spożyto zbyt duży posiłek,
- wykonano mniejszy niż zwykle wysiłek fizyczny.

##### Objawy dużego stężenia cukru we krwi

Objawy pojawiają się stopniowo. Zalicza się do nich: częstsze oddawanie moczu, zwiększone pragnienie, utratę apetytu, złe samopoczucie (nudności lub wymioty), uczucie senności i zmęczenia, zaczerwienienie i suchość skóry, suchość w ustach i owocowy zapach (acetonu) w wydychanym powietrzu.

##### Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na duże stężenie cukru we krwi

- ▶ Jeśli wystąpił któryś z powyższych objawów, należy zmierzyć stężenie cukru we krwi oraz, jeżeli to możliwe, sprawdzić obecność ciał ketonowych w moczu i natychmiast poszukać pomocy medycznej.
- ▶ Mogą to być objawy bardzo poważnego stanu - cukrzycowej kwasicy ketonowej (powstawanie kwasów we krwi, gdyż organizm rozkłada kwasy tłuszczowe zamiast węglowodanów). Nieleczona cukrzycowa kwasica ketonowa może prowadzić do śpiączki cukrzycowej, a nawet śmierci.

## **5. Jak przechowywać lek Mixtard**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wkładu i opakowaniu kartonowym po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

**Przed otwarciem:** przechowywać w lodówce od 2°C do 8°C, z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

**Podczas stosowania lub doraźny zapas:** nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać. Insulinę można nosić przy sobie i przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) do 6 tygodni.

W celu ochrony przed światłem zawsze przechowywać wkład, który nie jest używany w opakowaniu zewnętrznym.

Usunąć igłę po każdym wstrzyknięciu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Mixtard 40**

- Substancją czynną jest insulina ludzka. Lek Mixtard jest mieszaniną zawierającą 40% rozpuszczalnej insuliny ludzkiej i 60% insuliny ludzkiej izofanowej. Jeden ml zawiera 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej. Jeden wkład zawiera 300 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej w 3 ml zawiesiny do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to: chlorek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu, kwas solny, siarczan protaminy i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda Mixtard i co zawiera opakowanie**

Mixtard jest zawiesiną do wstrzykiwań. Po wymieszaniu zawiesina powinna być jednolicie biała i mętna.

Wielkości opakowań to 1, 5 i 10 wkładów po 3 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Mętna, biała i wodnista zawiesina.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

### **Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku znajduje się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Mixtard 50 Penfill 100 jednostek międzynarodowych/ml zawiesina do wstrzykiwań we wkładzie insulina ludzka

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakiegokolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest Mixtard i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mixtard
3. Jak stosować lek Mixtard
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Mixtard
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Mixtard i w jakim celu się go stosuje

Mixtard jest insuliną ludzką zarówno szybko jak i długo działającą.

Mixtard jest stosowany w celu zmniejszenia dużego stężenia cukru we krwi u pacjentów z diabetes mellitus (cukrzycą). Cukrzyca jest chorobą, w wyniku której organizm nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny wystarczającej do kontrolowania stężenia cukru we krwi. Leczenie lekiem Mixtard pomaga zapobiegać powikłaniom cukrzycy.

Początek działania leku Mixtard, polegający na zmniejszeniu stężenia cukru we krwi następuje po około 30 minutach po wstrzyknięciu i utrzymuje się przez około 24 godziny.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mixtard

##### Nie stosować leku Mixtard:

- ▶ jeśli pacjent ma uczulenie na insulinę ludzką lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, patrz punkt 6;
- ▶ jeśli istnieje podejrzenie rozpoczynającej się hipoglikemii (małe stężenie cukru we krwi), patrz Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych w punkcie 4;
- ▶ w pompach insulinowych;
- ▶ jeśli wkład lub urządzenie zawierające wkład zostało upuszczone, zniszczone lub zgniecione;
- ▶ jeśli nie był odpowiednio przechowywany lub jeśli został zamrożony, patrz punkt 5;
- ▶ jeśli wymieszana insulina nie jest jednolicie biała i mętna.

Nie stosować leku Mixtard w jakimkolwiek z przypadków wymienionych powyżej. Należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

##### Przed zastosowaniem leku Mixtard należy:

- ▶ sprawdzić etykietę, aby upewnić się, że stosowany jest odpowiedni rodzaj insuliny;



- ▶ zawsze sprawdzić wkład, w tym gumowy tłok na końcu wkładu. Nie używać wkładu, jeżeli widoczne są jakiegokolwiek uszkodzenia lub, jeśli gumowy tłok został odciągnięty powyżej białego paska na etykiecie na końcu wkładu. Może to spowodować wyciek insuliny. Jeśli podejrzewa się, że wkład jest uszkodzony, należy zwrócić go do dostawcy. Dalsze informacje znajdują się w instrukcji obsługi wstrzykiwacza;
- ▶ zawsze do każdego wstrzyknięcia używać nowej igły, aby zapobiec zanieczyszczeniu insuliny;
- ▶ igieł i leku Mixtard Penfill nie wolno przekazywać innym osobom.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Niektóre stany i aktywności mogą mieć wpływ na zapotrzebowanie na insulinę. Należy skonsultować się z lekarzem:

- ▶ w przypadku współistniejących chorób nerek lub wątroby, nadnerczy, przysadki lub tarczycy;
- ▶ jeśli wykonuje się większy wysiłek fizyczny niż zwykle lub jeśli chce się zmienić dotychczas stosowaną dietę, gdyż może mieć to wpływ na stężenie cukru we krwi;
- ▶ w czasie choroby należy kontynuować przyjmowanie insuliny i skonsultować się z lekarzem;
- ▶ jeśli planuje się wyjazd za granicę zmiana strefy czasowej może spowodować inne zapotrzebowanie na insulinę i zmianę godzin wstrzyknięć.

### **Lek Mixtard a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mają wpływ na stężenie cukru we krwi, przez co mogą zmieniać zapotrzebowanie na insulinę. Poniżej wymienione są najczęściej stosowane leki mogące mieć wpływ na leczenie insuliną.

Stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się (hipoglikemia), jeśli stosowane są:

- inne leki w leczeniu cukrzycy,
- inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) (stosowane w leczeniu depresji),
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia),
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) (stosowane w leczeniu pewnych chorób serca lub nadciśnienia),
- salicylany (stosowane przeciwbólowo lub w celu obniżenia gorączki),
- steroidy anaboliczne (takie jak testosteron),
- sulfonamidy (stosowane w leczeniu zakażeń).

Stężenie cukru we krwi może zwiększyć się (hiperglikemia), jeśli stosowane są:

- doustne leki antykoncepcyjne (tabletki antykoncepcyjne),
- leki tiazydowe (stosowane w leczeniu nadciśnienia lub nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie),
- glikokortykosteroidy (takie jak kortyzon stosowany w leczeniu stanów zapalnych),
- hormony tarczycy (stosowane w leczeniu schorzeń tarczycy),
- leki sympatykomimetyczne (takie jak epinefryna [adrenalina], salbutamol lub terbutalina stosowane w leczeniu astmy),
- hormon wzrostu (lek stosowany w celu stymulacji szkieletowego i somatycznego wzrostu, mający wpływ na procesy metaboliczne),
- danazol (lek wpływający na owulację).

Oktreotyd i lanreotyd (stosowane w leczeniu akromegalii, rzadkiego zaburzenia hormonalnego występującego głównie u dorosłych w średnim wieku i spowodowanego nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu przez przysadkę) mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cukru we krwi.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia) mogą osłabiać lub całkowicie znieść pierwsze objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi.

Pioglitazon (tabletki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2)

U niektórych pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2 i chorobą serca lub wcześniejszym udarem

leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną rozwijała się niewydolność serca. Należy poinformować lekarza tak szybko, jak to jest możliwe o wystąpieniu objawów niewydolności serca takich jak: niezwyczajna duszność lub szybki przyrost masy ciała lub miejscowe obrzmienie (obrzęk).

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli stosuje się którykolwiek z leków wymienionych powyżej.

#### **Stosowanie leku Mixtard z alkoholem**

- ▶ Jeśli spożywa się alkohol, zapotrzebowanie na insulinę może ulec zmianie, gdyż stężenie cukru we krwi może się zwiększać lub zmniejszać. Zalecane jest dokładne monitorowanie.

#### **Ciąża i karmienie piersią**

- ▶ Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Mixtard może być stosowany w ciąży. W ciąży i po porodzie może być konieczna zmiana dawki insuliny. Ścisła kontrola cukrzycy i zapobieganie hipoglikemii są ważne dla zdrowia dziecka.
- ▶ Nie ma przeciwwskazań dotyczących stosowania leku Mixtard podczas karmienia piersią.

W ciąży lub w okresie karmienia piersią, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

- ▶ Należy skontaktować się z lekarzem w celu rozważenia możliwości prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli:
  - występują częste stany hipoglikemii;
  - występują trudności w rozpoznaniu objawów hipoglikemii.

Małe lub duże stężenie cukru we krwi może wpływać na koncentrację i zdolność reagowania, a tym samym na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy pamiętać, że może to stwarzać zagrożenie dla pacjenta i innych osób.

#### **Mixtard zawiera sól**

Mixtard zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że praktycznie jest "wolny od sodu".

### **3. Jak stosować lek Mixtard**

#### **Dawka i kiedy przyjmować insulinę**

Insulinę należy zawsze przyjmować i dostosowywać dawkę zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Należy spożyć posiłek lub przekąskę zawierającą węglowodany w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia insuliny.

Nie należy zmieniać insuliny bez porozumienia z lekarzem. Jeśli lekarz zmienił typ lub rodzaj insuliny może zaistnieć konieczność dostosowania dawki, co powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

#### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Mixtard może być stosowany u dzieci i młodzieży.

## Szczególne grupy pacjentów

W przypadku upośledzenia czynności nerek bądź wątroby lub w wieku powyżej 65 lat należy regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi i omówić z lekarzem zmiany dawki insuliny.

## Sposób i miejsce wstrzyknięcia

Mixtard należy podawać we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnie). Nigdy nie wstrzykiwać samodzielnie insuliny bezpośrednio do żyły (dożylnie) lub w mięsień (domięśniowo).

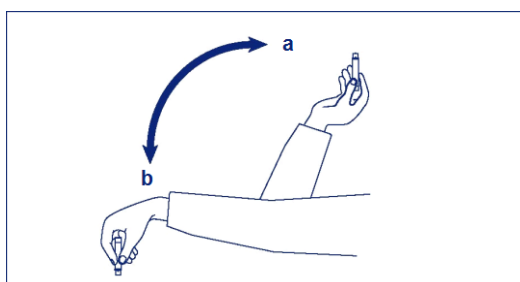
Dla każdego wstrzyknięcia należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru skóry. Może to zmniejszyć ryzyko wystąpienia zgrubień lub zapadania się skóry, patrz punkt 4. Najkorzystniej jest wstrzykiwać insulinę w okolicę brzucha, pośladki, przednią część uda lub ramię. Insulina działa najszybciej, gdy jest wstrzykiwana w okolicę brzucha. Należy zawsze regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi.

- ▶ Nie napełniać wkładu ponownie.
- ▶ Wkłady Mixtard Penfill przeznaczone są do stosowania z systemami podawania insuliny firmy Novo Nordisk i igłami NovoFine lub NovoTwist.
- ▶ Jeśli jest stosowany Mixtard Penfill i inna insulina we wkładzie Penfill, należy używać dwóch wstrzykiwaczy po jednym dla każdego rodzaju insuliny.
- ▶ Zawsze należy mieć przy sobie zapasowy wkład Penfill, na wypadek zgubienia lub zniszczenia używanego wkładu.

## Mieszanie leku Mixtard

Zawsze sprawdzić, czy pozostała wystarczająca ilość insuliny (co najmniej 12 jednostek) we wkładzie umożliwiająca jej wymieszanie. Jeśli we wkładzie nie ma wystarczającej ilości insuliny, należy użyć nowego wkładu. Patrz instrukcja obsługi wstrzykiwacza w celu dalszych informacji.

- ▶ **Za każdym razem, gdy stosuje się nowy Mixtard Penfill** (przed umieszczeniem wkładu w systemie podawania insuliny).
  - Przed użyciem doprowadzić insulinę do temperatury pokojowej. Ułatwi to wymieszanie.
  - Poruszać wkładem w górę i w dół między pozycjami **a** i **b** (patrz rysunek) tak, aby szklana kulka przemieszczała się od jednego końca wkładu do drugiego, co najmniej 20 razy.
  - Powyższą czynność należy powtórzyć co najmniej 10 razy przed każdym wstrzyknięciem.
  - Powyższą czynność trzeba zawsze powtarzać do momentu, aż zawieszina stanie się jednolicie biała i mętna.
  - Kolejne etapy wstrzyknięcia należy wykonać natychmiast.



## Jak wstrzykiwać Mixtard

- ▶ Wstrzyknąć insulinę pod skórę. Wykonując wstrzyknięcie, należy stosować się do zaleceń lekarza lub pielęgniarki oraz do instrukcji obsługi wstrzykiwacza.
- ▶ Pozostawić igłę pod skórą przez co najmniej 6 sekund. Przycisk podania dawki powinien być wciśnięty do oporu, aż do momentu, gdy igła zostanie wyjęta spod skóry. Zapewni to podanie całej dawki i ograniczy możliwy przepływ krwi do igły lub zbiornika insuliny.

- ▶ Po każdym wstrzyknięciu należy upewnić się, że igła została usunięta. Mixtard przechowywać bez założonej igły. W przeciwnym razie insulina może wyciekać, co może spowodować niedokładne dawkowanie.

### **Zastosowanie większej niż zalecana dawki insuliny**

Jeśli wstrzyknięto insuliny więcej niż potrzeba, wówczas stężenie cukru we krwi jest za małe (hipoglikemia). Patrz Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych w punkcie 4.

### **Pominięcie przyjęcia insuliny**

Jeśli zapomni się przyjąć insulinę, stężenie cukru we krwi może być zbyt duże (hiperglikemia). Patrz Działania niepożądane związane z cukrzycą w punkcie 4.

### **Przerwanie stosowania insuliny**

Nie wolno przerywać stosowania insuliny bez porozumienia z lekarzem, który wyjaśni co należy zrobić. Może to doprowadzić do bardzo dużego stężenia cukru we krwi (ciężka hiperglikemia) i kwasicy ketonowej. Patrz Działania niepożądane związane z cukrzycą w punkcie 4.

W przypadku jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych**

**Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)** jest bardzo częstym działaniem niepożądanym. Dotyczy więcej niż 1 na każde 10 osób.

#### Małe stężenie cukru we krwi może wystąpić, jeśli:

- wstrzyknięto więcej insuliny niż potrzeba,
- posiłek był za mały lub pominięto go,
- wykonano większy wysiłek fizyczny niż zwykle,
- spożyto alkohol, patrz Stosowanie leku Mixtard z alkoholem w punkcie 2.

Objawy małego stężenia cukru we krwi: zimne poty, chłodna blada skóra, ból głowy, kołatanie serca, złe samopoczucie (nudności), uczucie silnego głodu, przemijające zaburzenia widzenia, senność, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, nerwowość lub drżenia, niepokój, stan splątania, zaburzenie koncentracji.

Małe stężenie cukru we krwi o ciężkim przebiegu może prowadzić do utraty przytomności. Utrzymujące się małe stężenie cukru we krwi o ciężkim przebiegu, jeśli nie jest leczone może spowodować uszkodzenie mózgu (czasowe lub trwałe), a nawet śmierć. Pacjent może szybciej odzyskać przytomność po wstrzyknięciu hormonu glukagonu przez osobę przeszkoloną. Po podaniu glukagonu, od razu po odzyskaniu przytomności, pacjent powinien spożyć cukier lub przekąskę zawierającą cukier. Jeśli pacjent nie odzyskuje przytomności po podaniu glukagonu, powinien być leczony w szpitalu.

#### Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na małe stężenie cukru we krwi

- ▶ Jeżeli stężenie cukru we krwi jest za małe, należy spożyć tabletki z glukozą lub inną przekąskę zawierającą cukier (słodycze, ciastka, sok owocowy). Należy zmierzyć stężenie cukru we krwi i odpocząć. Zawsze należy mieć przy sobie tabletki z glukozą, słodycze, ciastka lub sok owocowy, na wszelki wypadek.

- ▶ Jeśli objawy małego stężenia cukru we krwi ustąpią lub, jeśli stężenie cukru we krwi ustabilizuje się, należy kontynuować leczenie insuliną.
- ▶ W przypadku małego stężenia cukru we krwi z utratą przytomności, gdy zaistniała potrzeba podania glukagonu lub częstych stanów małego stężenia cukru we krwi należy skontaktować się z lekarzem. Może być konieczna zmiana dawki i pory przyjmowania insuliny oraz diety i aktywności fizycznej.

Pacjent powinien powiedzieć odpowiednim osobom o cukrzycy i o wszystkich ewentualnych konsekwencjach choroby, w tym ryzyku utraty przytomności z powodu małego stężenia cukru we krwi. Należy poinformować odpowiednie osoby, że w przypadku utraty przytomności, nieprzytomnego trzeba ułożyć na boku i szybko wezwać pomoc medyczną. Nie wolno w takim przypadku podawać pacjentowi nic do jedzenia ani do picia, ponieważ mogłoby to być przyczyną zadławienia.

**Ciężka reakcja uczuleniowa** na lek Mixtard lub na którykolwiek z jego składników (tzw. uogólniona reakcja uczuleniowa) jest bardzo rzadkim działaniem niepożądanym, lecz może stanowić zagrożenie życia. Dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- jeśli objawy nadwrażliwości rozprzestrzeniają się na inne części ciała;
- jeśli nagle pojawi się złe samopoczucie, poty, nudności (wymioty), trudności w oddychaniu, szybkie bicie serca, zawroty głowy.
- ▶ Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane wymienione powyżej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

### **Inne działania niepożądane**

#### **Niezbyt częste działania niepożądane**

Dotyczy mniej niż 1 na 100 osób

**Objawy reakcji uczuleniowej.** Miejscowe reakcje uczuleniowe (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie) mogą pojawić się w miejscu wstrzyknięcia. Ustępują one zwykle po kilku tygodniach przyjmowania insuliny. W przypadku utrzymywania się ich dłużej lub w przypadku rozprzestrzeniania się ich na inne części ciała, należy skontaktować się z lekarzem. Patrz także Ciężka reakcja uczuleniowa powyżej.

**Zmiany w miejscu wstrzyknięcia** (lipodystrofia). W miejscu wstrzyknięcia tkanka tłuszczowa pod skórą może się kurczyć (lipoatrofia) lub zagęścić (lipohipertrofia). Zmiany miejsc wstrzyknięć dla każdego wstrzyknięcia mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich zmian skórnych. W przypadku zauważenia zapadania się skóry lub zgrubienia w miejscu wstrzyknięcia, należy powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę. Reakcje te mogą się nasilać lub prowadzić do zmiany wchłaniania insuliny z takiego miejsca.

**Retinopatia cukrzycowa** (choroba oka powiązana z cukrzycą i mogąca prowadzić do utraty wzroku). Jeśli pacjent ma retinopatię cukrzycową i stężenie cukru we krwi nagle ulegnie poprawie, retinopatia może się nasilić. W takim przypadku należy skonsultować się z lekarzem.

**Obrzęki w okolicy stawów.** Po rozpoczęciu przyjmowania insuliny zatrzymanie wody w organizmie może spowodować pojawienie się obrzęków wokół kostek i innych stawów. Objawy te wkrótce ustępują. Jeśli nie ustąpią, należy skonsultować się z lekarzem.

**Bolesna neuropatia** (ból związany z uszkodzeniem nerwu). Jeśli stężenie cukru we krwi nagle ulegnie poprawie, może wystąpić nerwoból. Jest to tzw. ostra bolesna neuropatia, która zwykle przemija.

#### **Bardzo rzadkie działania niepożądane**

Dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób

**Zaburzenia widzenia.** Zaburzenia widzenia mogą pojawić się na początku leczenia insuliną, ale są zazwyczaj tymczasowe.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **Działania niepożądane związane z cukrzycą**

#### **Duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)**

##### Duże stężenie cukru we krwi może wystąpić, jeśli:

- nie wstrzyknięto odpowiedniej ilości insuliny,
- pominięto przyjęcie insuliny lub przerwano stosowanie insuliny,
- wielokrotnie przyjęto mniejsze dawki insuliny niż wynosi zapotrzebowanie,
- wystąpi zakażenie i (lub) gorączka,
- spożyto zbyt duży posiłek,
- wykonano mniejszy niż zwykle wysiłek fizyczny.

##### Objawy dużego stężenia cukru we krwi

Objawy pojawiają się stopniowo. Zalicza się do nich: częstsze oddawanie moczu, zwiększone pragnienie, utratę apetytu, złe samopoczucie (nudności lub wymioty), uczucie senności i zmęczenia, zaczerwienienie i suchość skóry, suchość w ustach i owocowy zapach (acetonu) w wydychanym powietrzu.

##### Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na duże stężenie cukru we krwi

- ▶ Jeśli wystąpił któryś z powyższych objawów, należy zmierzyć stężenie cukru we krwi oraz, jeżeli to możliwe, sprawdzić obecność ciał ketonowych w moczu i natychmiast poszukać pomocy medycznej.
- ▶ Mogą to być objawy bardzo poważnego stanu - cukrzycowej kwasicy ketonowej (powstawanie kwasów we krwi, gdyż organizm rozkłada kwasy tłuszczowe zamiast węglowodanów). Nieleczona cukrzycowa kwasica ketonowa może prowadzić do śpiączki cukrzycowej, a nawet śmierci.

## **5. Jak przechowywać lek Mixtard**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wkładu i opakowaniu kartonowym po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

**Przed otwarciem:** przechowywać w lodówce od 2°C do 8°C, z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

**Podczas stosowania lub doraźny zapas:** nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać. Insulinę można nosić przy sobie i przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) do 6 tygodni.

W celu ochrony przed światłem zawsze przechowywać wkład, który nie jest używany w opakowaniu zewnętrznym.

Usunąć igłę po każdym wstrzyknięciu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Mixtard 50**

- Substancją czynną jest insulina ludzka. Lek Mixtard jest mieszaniną zawierającą 50% rozpuszczalnej insuliny ludzkiej i 50% insuliny ludzkiej izofanowej. Jeden ml zawiera 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej. Jeden wkład zawiera 300 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej w 3 ml zawiesiny do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to: chlorek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu, kwas solny, siarczan protaminy i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda Mixtard i co zawiera opakowanie**

Mixtard jest zawiesiną do wstrzykiwań. Po wymieszaniu zawiesina powinna być jednolicie biała i mętna.

Wielkości opakowań to 1, 5 i 10 wkładów po 3 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Mętna, biała i wodnista zawiesina.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

### **Inne źródła informacji**

Szczegółowa informacja o tym leku znajduje się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Mixtard 30 InnoLet 100 jednostek międzynarodowych/ml zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu insulina ludzka**

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki:**

1. Co to jest Mixtard i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mixtard
3. Jak stosować lek Mixtard
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Mixtard
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### **1. Co to jest Mixtard i w jakim celu się go stosuje**

Mixtard jest insuliną ludzką zarówno szybko jak i długo działającą.

Mixtard jest stosowany w celu zmniejszenia dużego stężenia cukru we krwi u pacjentów z diabetes mellitus (cukrzycą). Cukrzyca jest chorobą, w wyniku której organizm nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny wystarczającej do kontrolowania stężenia cukru we krwi. Leczenie lekiem Mixtard pomaga zapobiegać powikłaniom cukrzycy.

Początek działania leku Mixtard, polegający na zmniejszeniu stężenia cukru we krwi następuje po około 30 minutach po wstrzyknięciu i utrzymuje się przez około 24 godziny.

#### **2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mixtard**

##### **Nie stosować leku Mixtard:**

- ▶ jeśli pacjent ma uczulenie na insulinę ludzką lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, patrz punkt 6;
- ▶ jeśli istnieje podejrzenie rozpoczynającej się hipoglikemii (małe stężenie cukru we krwi), patrz Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych w punkcie 4;
- ▶ w pompach insulinowych;
- ▶ jeśli InnoLet został upuszczony, zniszczony lub zgnieciony;
- ▶ jeśli nie był odpowiednio przechowywany lub jeśli został zamrożony, patrz punkt 5;
- ▶ jeśli wymieszana insulina nie jest jednolicie biała i mętna.

Nie stosować leku Mixtard w jakimkolwiek z przypadków wymienionych powyżej. Należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

##### **Przed zastosowaniem leku Mixtard należy:**



- ▶ sprawdzić etykietę, aby upewnić się, że stosowany jest odpowiedni rodzaj insuliny;
- ▶ zawsze do każdego wstrzyknięcia używać nowej igły, aby zapobiec zanieczyszczeniu insuliny;
- ▶ igieł i leku Mixtard InnoLet nie wolno przekazywać innym osobom.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Niektóre stany i aktywności mogą mieć wpływ na zapotrzebowanie na insulinę. Należy skonsultować się z lekarzem:

- ▶ w przypadku współistniejących chorób nerek lub wątroby, nadnerczy, przysadki lub tarczycy;
- ▶ jeśli wykonuje się większy wysiłek fizyczny niż zwykle lub jeśli chce się zmienić dotychczas stosowaną dietę, gdyż może mieć to wpływ na stężenie cukru we krwi;
- ▶ w czasie choroby należy kontynuować przyjmowanie insuliny i skonsultować się z lekarzem;
- ▶ jeśli planuje się wyjazd za granicę zmiana strefy czasowej może spowodować inne zapotrzebowanie na insulinę i zmianę godzin wstrzyknięć.

### **Lek Mixtard a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mają wpływ na stężenie cukru we krwi, przez co mogą zmieniać zapotrzebowanie na insulinę. Poniżej wymienione są najczęściej stosowane leki mogące mieć wpływ na leczenie insuliną.

Stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się (hipoglikemia), jeśli stosowane są:

- inne leki w leczeniu cukrzycy,
- inhibitory monoaminooksydazy (MAO) (stosowane w leczeniu depresji),
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia),
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) (stosowane w leczeniu pewnych chorób serca lub nadciśnienia),
- salicylany (stosowane przeciwbólowo lub w celu obniżenia gorączki),
- steroidy anaboliczne (takie jak testosteron),
- sulfonamidy (stosowane w leczeniu zakażeń).

Stężenie cukru we krwi może zwiększyć się (hiperglikemia), jeśli stosowane są:

- doustne leki antykoncepcyjne (tabletki antykoncepcyjne),
- leki tiazydowe (stosowane w leczeniu nadciśnienia lub nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie),
- glikokortykosteroidy (takie jak kortyzon stosowany w leczeniu stanów zapalnych),
- hormony tarczycy (stosowane w leczeniu schorzeń tarczycy),
- leki sympatykomimetyczne (takie jak epinefryna [adrenalina], salbutamol lub terbutalina stosowane w leczeniu astmy),
- hormon wzrostu (lek stosowany w celu stymulacji szkieletowego i somatycznego wzrostu, mający wpływ na procesy metaboliczne),
- danazol (lek wpływający na owulację).

Oktreotyd i lanreotyd (stosowane w leczeniu akromegalii, rzadkiego zaburzenia hormonalnego występującego głównie u dorosłych w średnim wieku i spowodowanego nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu przez przysadkę) mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cukru we krwi.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia) mogą osłabiać lub całkowicie znieść pierwsze objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi.

Pioglitazon (tabletki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2)

U niektórych pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2 i chorobą serca lub wcześniejszym udarem leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną rozwijała się niewydolność serca. Należy poinformować lekarza tak szybko, jak to jest możliwe o wystąpieniu objawów niewydolności serca takich jak: niezwyczajna duszność lub szybki przyrost masy ciała lub miejscowe obrzmienie (obrzęk).

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli stosuje się którykolwiek z leków wymienionych powyżej.

### **Stosowanie leku Mixtard z alkoholem**

- ▶ Jeśli spożywa się alkohol, zapotrzebowanie na insulinę może ulec zmianie, gdyż stężenie cukru we krwi może się zwiększać lub zmniejszać. Zalecane jest dokładne monitorowanie.

### **Ciąża i karmienie piersią**

- ▶ Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Mixtard może być stosowany w ciąży. W ciąży i po porodzie może być konieczna zmiana dawki insuliny. Ścisła kontrola cukrzycy i zapobieganie hipoglikemii są ważne dla zdrowia dziecka.
- ▶ Nie ma przeciwwskazań dotyczących stosowania leku Mixtard podczas karmienia piersią.

W ciąży lub w okresie karmienia piersią, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

- ▶ Należy skontaktować się z lekarzem w celu rozważenia możliwości prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli:
  - występują częste stany hipoglikemii;
  - występują trudności w rozpoznaniu objawów hipoglikemii.

Małe lub duże stężenie cukru we krwi może wpływać na koncentrację i zdolność reagowania, a tym samym na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy pamiętać, że może to stwarzać zagrożenie dla pacjenta i innych osób.

### **Mixtard zawiera sód**

Mixtard zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że praktycznie jest "wolny od sodu".

## **3. Jak stosować lek Mixtard**

### **Dawka i kiedy przyjmować insulinę**

Insulinę należy zawsze przyjmować i dostosowywać dawkę zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Należy spożyć posiłek lub przekąskę zawierającą węglowodany w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia insuliny.

Nie należy zmieniać insuliny bez porozumienia z lekarzem. Jeśli lekarz zmienił typ lub rodzaj insuliny może zaistnieć konieczność dostosowania dawki, co powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Mixtard może być stosowany u dzieci i młodzieży.

### **Szczególne grupy pacjentów**

W przypadku upośledzenia czynności nerek bądź wątroby lub w wieku powyżej 65 lat należy regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi i omówić z lekarzem zmiany dawki insuliny.

## **Sposób i miejsce wstrzyknięcia**

Mixtard należy podawać we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnie). Nigdy nie wstrzykiwać samodzielnie insuliny bezpośrednio do żyły (dożylnie) lub w mięsień (domięśniowo). Dla każdego wstrzyknięcia należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru skóry. Może to zmniejszyć ryzyko wystąpienia zgrubień lub zapadania się skóry, patrz punkt 4. Najkorzystniej jest wstrzykiwać insulinę w okolicę brzucha, pośladki, przednią część uda lub ramię. Insulina działa najszybciej, gdy jest wstrzykiwana w okolicę brzucha. Należy zawsze regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi.

## **Jak stosować Mixtard 30 InnoLet**

Mixtard 30 InnoLet to jednorazowy, fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawierający mieszaninę szybko działającej i długo działającej insuliny ludzkiej w stosunku 30/70.

Należy uważnie zapoznać się z treścią instrukcji zawartej w niniejszej ulotce. Należy używać wstrzykiwacza w sposób opisany w instrukcji obsługi.

Przed zastosowaniem należy upewnić się, że stosuje się właściwy rodzaj wstrzykiwacza.

## **Zastosowanie większej niż zalecana dawki insuliny**

Jeśli wstrzyknięto insuliny więcej niż potrzeba, wówczas stężenie cukru we krwi jest za małe (hipoglikemia). Patrz Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych w punkcie 4.

## **Pominięcie przyjęcia insuliny**

Jeśli zapomni się przyjąć insulinę, stężenie cukru we krwi może być zbyt duże (hiperglikemia). Patrz Działania niepożądane związane z cukrzycą w punkcie 4.

## **Przerwanie stosowania insuliny**

Nie wolno przerywać stosowania insuliny bez porozumienia z lekarzem, który wyjaśni co należy zrobić. Może to doprowadzić do bardzo dużego stężenia cukru we krwi (ciężka hiperglikemia) i kwasicy ketonowej. Patrz Działania niepożądane związane z cukrzycą w punkcie 4.

W przypadku jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych**

**Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)** jest bardzo częstym działaniem niepożądanym. Dotyczy więcej niż 1 na każde 10 osób.

Małe stężenie cukru we krwi może wystąpić, jeśli:

- wstrzyknięto więcej insuliny niż potrzeba,
- posiłek był za mały lub pominięto go,
- wykonano większy wysiłek fizyczny niż zwykle,
- spożyto alkohol, patrz Stosowanie leku Mixtard z alkoholem w punkcie 2.

Objawy małego stężenia cukru we krwi: zimne poty, chłodna blada skóra, ból głowy, kołatanie serca,

złe samopoczucie (nudności), uczucie silnego głodu, przemijające zaburzenia widzenia, senność, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, nerwowość lub drżenia, niepokój, stan splątania, zaburzenie koncentracji.

Małe stężenie cukru we krwi o ciężkim przebiegu może prowadzić do utraty przytomności. Utrzymujące się małe stężenie cukru we krwi o ciężkim przebiegu, jeśli nie jest leczone może spowodować uszkodzenie mózgu (czasowe lub trwałe), a nawet śmierć. Pacjent może szybciej odzyskać przytomność po wstrzyknięciu hormonu glukagonu przez osobę przeszkoloną. Po podaniu glukagonu, od razu po odzyskaniu przytomności, pacjent powinien spożyć cukier lub przekąskę zawierającą cukier. Jeśli pacjent nie odzyskuje przytomności po podaniu glukagonu, powinien być leczony w szpitalu.

#### Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na małe stężenie cukru we krwi

- ▶ Jeżeli stężenie cukru we krwi jest za małe, należy spożyć tabletki z glukozą lub inną przekąskę zawierającą cukier (słodycze, ciastka, sok owocowy). Należy zmierzyć stężenie cukru we krwi i odpocząć. Zawsze należy mieć przy sobie tabletki z glukozą, słodycze, ciastka lub sok owocowy, na wszelki wypadek.
- ▶ Jeśli objawy małego stężenia cukru we krwi ustąpią lub, jeśli stężenie cukru we krwi ustabilizuje się, należy kontynuować leczenie insuliną.
- ▶ W przypadku małego stężenia cukru we krwi z utratą przytomności, gdy zaistniała potrzeba podania glukagonu lub częstych stanów małego stężenia cukru we krwi należy skontaktować się z lekarzem. Może być konieczna zmiana dawki i pory przyjmowania insuliny oraz diety i aktywności fizycznej.

Pacjent powinien powiedzieć odpowiednim osobom o cukrzycy i o wszystkich ewentualnych konsekwencjach choroby, w tym ryzyku utraty przytomności z powodu małego stężenia cukru we krwi. Należy poinformować odpowiednie osoby, że w przypadku utraty przytomności, nieprzytomnego trzeba ułożyć na boku i szybko wezwać pomoc medyczną. Nie wolno w takim przypadku podawać pacjentowi nic do jedzenia ani do picia, ponieważ mogłoby to być przyczyną zadławienia.

**Ciężka reakcja uczuleniowa** na lek Mixtard lub na którykolwiek z jego składników (tzw. uogólniona reakcja uczuleniowa) jest bardzo rzadkim działaniem niepożądanym, lecz może stanowić zagrożenie życia. Dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- jeśli objawy nadwrażliwości rozprzestrzeniają się na inne części ciała;
- jeśli nagle pojawi się złe samopoczucie, poty, nudności (wymioty), trudności w oddychaniu, szybkie bicie serca, zawroty głowy.
- ▶ Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane wymienione powyżej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

#### **Inne działania niepożądane**

##### **Niezbyt częste działania niepożądane**

Dotyczy mniej niż 1 na 100 osób

**Objawy reakcji uczuleniowej.** Miejscowe reakcje uczuleniowe (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie) mogą pojawić się w miejscu wstrzyknięcia. Ustępują one zwykle po kilku tygodniach przyjmowania insuliny. W przypadku utrzymywania się ich dłużej lub w przypadku rozprzestrzeniania się ich na inne części ciała, należy skontaktować się z lekarzem. Patrz także Ciężka reakcja uczuleniowa powyżej.

**Zmiany w miejscu wstrzyknięcia** (lipodystrofia). W miejscu wstrzyknięcia tkanka tłuszczowa pod skórą może się kurczyć (lipoatrofia) lub zagęścić (lipohipertrofia). Zmiany miejsc wstrzyknięć dla każdego wstrzyknięcia mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich zmian skórnych. W przypadku zauważenia zapadania się skóry lub zgrubienia w miejscu wstrzyknięcia, należy powiadomić o tym

lekarza lub pielęgniarkę. Reakcje te mogą się nasilać lub prowadzić do zmiany wchłaniania insuliny z takiego miejsca.

**Retinopatia cukrzycowa** (choroba oka powiązana z cukrzycą i mogąca prowadzić do utraty wzroku). Jeśli pacjent ma retinopatię cukrzycową i stężenie cukru we krwi nagle ulegnie poprawie, retinopatia może się nasilić. W takim przypadku należy skonsultować się z lekarzem.

**Obrzęki w okolicy stawów.** Po rozpoczęciu przyjmowania insuliny zatrzymanie wody w organizmie może spowodować pojawienie się obrzęków wokół kostek i innych stawów. Objawy te wkrótce ustępują. Jeśli nie ustąpią, należy skonsultować się z lekarzem.

**Bolesna neuropatia** (ból związany z uszkodzeniem nerwu). Jeśli stężenie cukru we krwi nagle ulegnie poprawie, może wystąpić nerwoból. Jest to tzw. ostra bolesna neuropatia, która zwykle przemija.

### **Bardzo rzadkie działania niepożądane**

Dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób

**Zaburzenia widzenia.** Zaburzenia widzenia mogą pojawić się na początku leczenia insuliną, ale są zazwyczaj tymczasowe.

### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **Działania niepożądane związane z cukrzycą**

#### **Duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)**

Duże stężenie cukru we krwi może wystąpić, jeśli:

- nie wstrzyknięto odpowiedniej ilości insuliny,
- pominięto przyjęcie insuliny lub przerwano stosowanie insuliny,
- wielokrotnie przyjęto mniejsze dawki insuliny niż wynosi zapotrzebowanie,
- wystąpi zakażenie i (lub) gorączka,
- spożyto zbyt duży posiłek,
- wykonano mniejszy niż zwykle wysiłek fizyczny.

#### Objawy dużego stężenia cukru we krwi

Objawy pojawiają się stopniowo. Zalicza się do nich: częstsze oddawanie moczu, zwiększone pragnienie, utratę apetytu, złe samopoczucie (nudności lub wymioty), uczucie senności i zmęczenia, zaczerwienienie i suchość skóry, suchość w ustach i owocowy zapach (acetonu) w wydychanym powietrzu.

#### Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na duże stężenie cukru we krwi

- ▶ Jeśli wystąpił któryś z powyższych objawów, należy zmierzyć stężenie cukru we krwi oraz, jeżeli to możliwe, sprawdzić obecność ciał ketonowych w moczu i natychmiast poszukać pomocy medycznej.
- ▶ Mogą to być objawy bardzo poważnego stanu - cukrzycowej kwasicy ketonowej (powstawanie kwasów we krwi, gdyż organizm rozkłada kwasy tłuszczowe zamiast węglowodanów). Nieleczona cukrzycowa kwasica ketonowa może prowadzić do śpiączki cukrzycowej, a nawet śmierci.

## **5. Jak przechowywać lek Mixtard**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza InnoLet i opakowaniu kartonowym po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

**Przed otwarciem:** przechowywać w lodówce od 2°C do 8°C, z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

**Podczas stosowania lub doraźny zapas:** nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać. Insulinę można nosić przy sobie i przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) do 6 tygodni.

W celu ochrony przed światłem zawsze nakładać nasadkę na wstrzykiwacz InnoLet, który nie jest używany.

Usunąć igłę po każdym wstrzyknięciu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

### **Co zawiera Mixtard 30**

- Substancją czynną jest insulina ludzka. Lek Mixtard jest mieszaniną zawierającą 30% rozpuszczalnej insuliny ludzkiej i 70% insuliny ludzkiej izofanowej. Jeden ml zawiera 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej w 3 ml zawiesiny do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to: chlorek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu, kwas solny, siarczan protaminy i woda do wstrzykiwań.

### **Jak wygląda Mixtard i co zawiera opakowanie**

Mixtard jest zawiesiną do wstrzykiwań. Po wymieszaniu zawiesina powinna być jednolicie biała i mętna.

Wielkości opakowań to 1, 5 i 10 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Mętna, biała i wodnista zawiesina.

### **Podmiot odpowiedzialny i wytwórca**

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

### **Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

### **Inne źródła informacji**

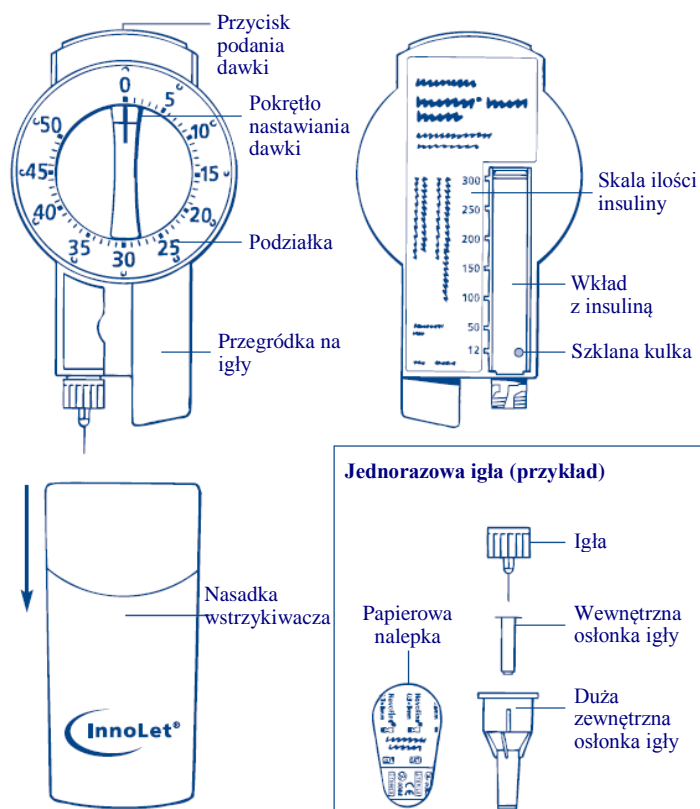
Szczegółowa informacja o tym leku znajduje się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

**Na odwrocie znajduje się instrukcja obsługi wstrzykiwacza InnoLet.**

## MIXTARD 30 zawieszina do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu. InnoLet. INSTRUKCJA OBSŁUGI

**Przed użyciem wstrzykiwacza Mixtard 30 InnoLet należy uważnie zapoznać się z treścią poniższej instrukcji**

- ▶ InnoLet jest prostym, niedużym, fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczem z możliwością nastawiania dawki w zakresie od 1 do 50 jednostek z dokładnością do 1 jednostki.
- ▶ InnoLet jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm.
- ▶ Zawsze należy mieć przy sobie zapasowy wstrzykiwacz z insuliną na wypadek zgubienia lub uszkodzenia używanego wstrzykiwacza InnoLet.



### Przygotowanie do wstrzyknięcia

Należy sprawdzić etykietę, aby upewnić się, że wstrzykiwacz InnoLet zawiera właściwy rodzaj insuliny. Zdjąć nasadkę (w kierunku pokazanym przez strzałkę na rysunku).

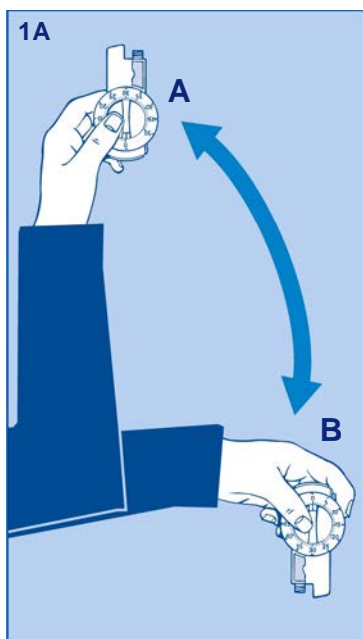
### Wymieszanie insuliny

Mieszanie będzie łatwiejsze po doprowadzeniu insuliny do temperatury pokojowej.

Przed każdym wstrzyknięciem:

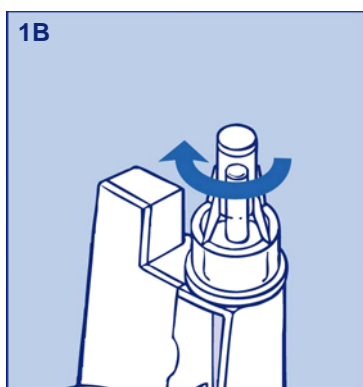
- **sprawdzić, czy zostało co najmniej 12 jednostek** insuliny we wkładzie, umożliwiających jej wymieszanie. Jeśli we wkładzie znajduje się mniej niż 12 jednostek należy użyć nowego wstrzykiwacza InnoLet;
- **poruszać wstrzykiwaczem w górę i w dół** między pozycjami **A** i **B** tak, aby szklana kulka przemieszczała się od jednego końca wkładu do drugiego (rysunek **1A**), co najmniej 20 razy. Powyższą czynność należy powtórzyć co najmniej 10 razy przed każdym następnym wstrzyknięciem. Powyższą czynność trzeba zawsze powtarzać do momentu, aż zawieszina stanie się jednolicie biała i mętna.

- Po wymieszaniu zawiesiny kolejne czynności należy wykonać natychmiast.



### Przymocowanie igły

- Zawsze **do każdego wstrzyknięcia używać nowej jednorazowej igły NovoFine lub NovoTwist**, aby zapobiec zanieczyszczeniu insuliny
- **Wziąć nową igłę i oderwać papierową nalepkę.**
- **Mocno i starannie przykręcić igłę do wstrzykiwacza InnoLet (rysunek 1B).**
- **Nie zginać i nie niszczyć igły przed użyciem.**
- **Zdjąć dużą zewnętrzną i wewnętrzną osłonkę igły.** Nie należy wyrzucać dużej zewnętrznej osłonki igły.



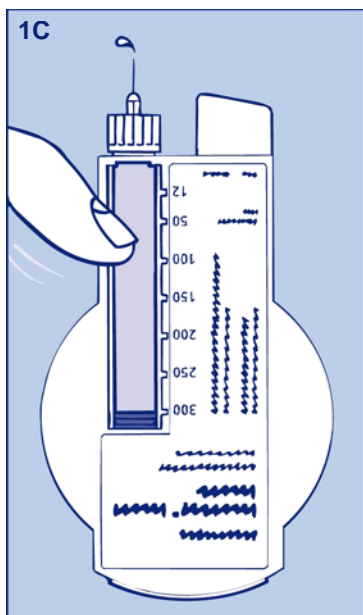
### Usuwanie pęcherzyków powietrza przed każdym wstrzyknięciem

Niewielka ilość powietrza może zebrać się w igle lub we wkładzie podczas normalnego użytkowania. Aby uniknąć wstrzyknięcia pęcherzyków powietrza i mieć pewność wyboru właściwej dawki, należy:

- **nastawić 2 jednostki**, obracając pokrętło nastawiania dawki zgodnie z ruchem wskazówek zegara;
- **trzymając wstrzykiwacz InnoLet igłą do góry, popukać delikatnie we wkład** palcem kilka razy (rysunek 1C), aby pęcherzyki powietrza zebrały się w górnej części wkładu;
- **trzymając wciąż wstrzykiwacz igłą skierowaną do góry, nacisnąć przycisk podania dawki**, aż pokrętło nastawiania dawki powróci do pozycji 0;
- **kropla insuliny powinna pojawić się na końcu igły** (rysunek 1C). Jeśli nie, należy zmienić igłę i powtórzyć czynność maksymalnie 6 razy.



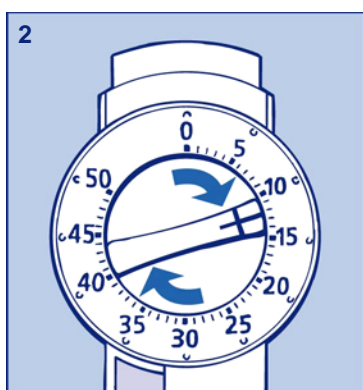
Jeżeli kropla insuliny nadal nie pojawia się na końcu igły to znaczy, że urządzenie jest wadliwe i nie należy go używać.



### Nastawianie dawki

- **Zawsze należy sprawdzić, czy przycisk podania dawki jest schowany całkowicie, a pokrętło nastawiania dawki znajduje się w pozycji 0.**
- **Ustawić wymaganą liczbę jednostek, obracając pokrętło nastawiania dawki zgodnie z ruchem wskazówek zegara (rysunek 2).** Nie używać skali ilości insuliny pozostałej we wkładzie do odmierzenia dawki insuliny.
- **Dla każdej pojedynczej wybranej jednostki będzie słyszalne kliknięcie.** Dawka może być korygowana przez obrót pokrętła nastawiania dawki w obu kierunkach. Nie obracać pokrętłem nastawiania dawki, gdy igła znajduje się pod skórą.

Nie można nastawić większej dawki niż liczba jednostek pozostałych we wkładzie.

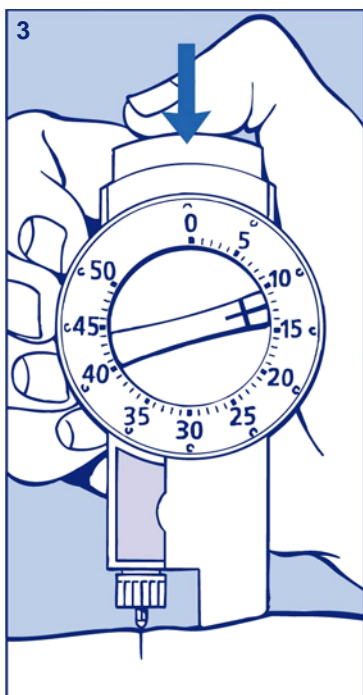


### Wstrzykiwanie insuliny

- **Wbić igłę pod skórę.** Wykonując wstrzyknięcie, należy stosować się do zaleceń lekarza.
- **Wstrzyknąć dawkę insuliny wciskając przycisk podania dawki do oporu (rysunek 3).** Kiedy pokrętło nastawiania dawki wróci do pozycji 0 będzie słyszalne kliknięcie.
- **Po wykonaniu wstrzyknięcia igła musi pozostać pod skórą przez co najmniej 6 sekund,** aby mieć pewność, że została podana cała dawka insuliny.
- **Należy upewnić się, że pokrętło nastawiania dawki nie jest blokowane podczas**

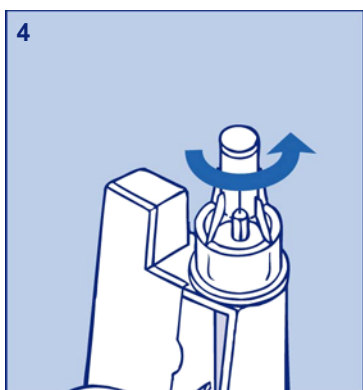
wykonywania wstrzyknięcia, ponieważ musi ono swobodnie powrócić do pozycji 0 po wciśnięciu przycisku podania dawki.

- **Należy wyrzucić igłę po każdym wstrzyknięciu.**



#### Usunięcie igły

- **Należy założyć dużą zewnętrzną osłonkę igły (rysunek 4), odkręcić igłę i ostrożnie ją wyrzucić.**



Do każdego wstrzyknięcia należy użyć nowej igły.

Po każdym wstrzyknięciu usunąć i wyrzucić igłę. InnoLet przechowywać bez założonej igły.

W przeciwnym razie insulina może wyciekać, co może spowodować niedokładne dawkowanie.

Pracownicy służby zdrowia, krewni i inne osoby sprawujące opiekę powinny zachować ogólne środki ostrożności podczas zdejmowania i usuwania igieł, aby wyeliminować ryzyko przypadkowego ukłucia się igłą.

Zużyty wstrzykiwacz InnoLet należy wyrzucić dopiero po odkręceniu igły.

Igieł i produktu Mixtard InnoLet nie wolno przekazywać innym osobom.

#### Konserwacja

Budowa wstrzykiwacza InnoLet zapewnia jego dokładne i bezpieczne działanie. Trzeba obchodzić się z nim ostrożnie. Jeśli został upuszczony, zniszczony lub zgnieciony, może to spowodować wyciek insuliny.

Nie napełniać wstrzykiwacza InnoLet ponownie.

Zewnętrzną powierzchnię wstrzykiwacza InnoLet można czyścić środkiem do dezynfekcji. Nie należy moczyć, myć ani smarować wstrzykiwacza, ponieważ może to spowodować jego uszkodzenie.

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

### Mixtard 30 FlexPen 100 jednostek międzynarodowych/ml zawiesina do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu insulina ludzka

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest Mixtard i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mixtard
3. Jak stosować lek Mixtard
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Mixtard
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest Mixtard i w jakim celu się go stosuje

Mixtard jest insuliną ludzką zarówno szybko jak i długo działającą.

Mixtard jest stosowany w celu zmniejszenia dużego stężenia cukru we krwi u pacjentów z diabetes mellitus (cukrzycą). Cukrzyca jest chorobą, w wyniku której organizm nie wytwarza odpowiedniej ilości insuliny wystarczającej do kontrolowania stężenia cukru we krwi. Leczenie lekiem Mixtard pomaga zapobiegać powikłaniom cukrzycy.

Początek działania leku Mixtard, polegający na zmniejszeniu stężenia cukru we krwi następuje po około 30 minutach po wstrzyknięciu i utrzymuje się przez około 24 godziny.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Mixtard

##### Nie stosować leku Mixtard:

- ▶ jeśli pacjent ma uczulenie na insulinę ludzką lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku, patrz punkt 6;
- ▶ jeśli istnieje podejrzenie rozpoczynającej się hipoglikemii (małe stężenie cukru we krwi), patrz Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych w punkcie 4;
- ▶ w pompach insulinowych;
- ▶ jeśli FlexPen został upuszczony, zniszczony lub zgnieciony;
- ▶ jeśli nie był odpowiednio przechowywany lub jeśli został zamrożony, patrz punkt 5;
- ▶ jeśli wymieszana insulina nie jest jednolicie biała i mętna.

Nie stosować leku Mixtard w jakimkolwiek z przypadków wymienionych powyżej. Należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

##### Przed zastosowaniem leku Mixtard należy:

- ▶ sprawdzić etykietę, aby upewnić się, że stosowany jest odpowiedni rodzaj insuliny;

- ▶ zawsze do każdego wstrzyknięcia używać nowej igły, aby zapobiec zanieczyszczeniu insuliny;
- ▶ igieł i leku Mixtard FlexPen nie wolno przekazywać innym osobom.

### **Ostrzeżenia i środki ostrożności**

Niektóre stany i aktywności mogą mieć wpływ na zapotrzebowanie na insulinę. Należy skonsultować się z lekarzem:

- ▶ w przypadku współistniejących chorób nerek lub wątroby, nadnerczy, przysadki lub tarczycy;
- ▶ jeśli wykonuje się większy wysiłek fizyczny niż zwykle lub jeśli chce się zmienić dotychczas stosowaną dietę, gdyż może mieć to wpływ na stężenie cukru we krwi;
- ▶ w czasie choroby należy kontynuować przyjmowanie insuliny i skonsultować się z lekarzem;
- ▶ jeśli planuje się wyjazd za granicę zmiana strefy czasowej może spowodować inne zapotrzebowanie na insulinę i zmianę godzin wstrzyknięć.

### **Lek Mixtard a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Niektóre leki mają wpływ na stężenie cukru we krwi, przez co mogą zmieniać zapotrzebowanie na insulinę. Poniżej wymienione są najczęściej stosowane leki mogące mieć wpływ na leczenie insuliną.

Stężenie cukru we krwi może zmniejszyć się (hipoglikemia), jeśli stosowane są:

- inne leki w leczeniu cukrzycy,
- inhibitory monoaminooksydazy (IMAO) (stosowane w leczeniu depresji),
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia),
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACE) (stosowane w leczeniu pewnych chorób serca lub nadciśnienia),
- salicylany (stosowane przeciwbólowo lub w celu obniżenia gorączki),
- steroidy anaboliczne (takie jak testosteron),
- sulfonamidy (stosowane w leczeniu zakażeń).

Stężenie cukru we krwi może zwiększyć się (hiperglikemia), jeśli stosowane są:

- doustne leki antykoncepcyjne (tabletki antykoncepcyjne),
- leki tiazydowe (stosowane w leczeniu nadciśnienia lub nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie),
- glikokortykosteroidy (takie jak kortyzon stosowany w leczeniu stanów zapalnych),
- hormony tarczycy (stosowane w leczeniu schorzeń tarczycy),
- leki sympatykomimetyczne (takie jak epinefryna [adrenalina], salbutamol lub terbutalina stosowane w leczeniu astmy),
- hormon wzrostu (lek stosowany w celu stymulacji szkieletowego i somatycznego wzrostu, mający wpływ na procesy metaboliczne),
- danazol (lek wpływający na owulację).

Oktreotyd i lanreotyd (stosowane w leczeniu akromegalii, rzadkiego zaburzenia hormonalnego występującego głównie u dorosłych w średnim wieku i spowodowanego nadmiernym wydzielaniem hormonu wzrostu przez przysadkę) mogą zwiększać lub zmniejszać stężenie cukru we krwi.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne (stosowane w leczeniu nadciśnienia) mogą osłabiać lub całkowicie znieść pierwsze objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi.

Pioglitazon (tabletki stosowane w leczeniu cukrzycy typu 2)

U niektórych pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2 i chorobą serca lub wcześniejszym udarem leczonych pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną rozwijała się niewydolność serca. Należy poinformować lekarza tak szybko, jak to jest możliwe o wystąpieniu objawów niewydolności serca takich jak: niezwykajna duszność lub szybki przyrost masy ciała lub miejscowe obrzmienie (obrzęk).

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce, jeśli stosuje się którykolwiek z leków

wymienionych powyżej.

### **Stosowanie leku Mixtard z alkoholem**

- ▶ Jeśli spożywa się alkohol, zapotrzebowanie na insulinę może ulec zmianie, gdyż stężenie cukru we krwi może się zwiększać lub zmniejszać. Zalecane jest dokładne monitorowanie.

### **Ciąża i karmienie piersią**

- ▶ Jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza przed zastosowaniem tego leku. Mixtard może być stosowany w ciąży. W ciąży i po porodzie może być konieczna zmiana dawki insuliny. Ścisła kontrola cukrzycy i zapobieganie hipoglikemii są ważne dla zdrowia dziecka.
- ▶ Nie ma przeciwwskazań dotyczących stosowania leku Mixtard podczas karmienia piersią.

W ciąży lub w okresie karmienia piersią, przed zastosowaniem tego leku należy poradzić się lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

- ▶ Należy skontaktować się z lekarzem w celu rozważenia możliwości prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn, jeśli:
  - występują częste stany hipoglikemii;
  - występują trudności w rozpoznaniu objawów hipoglikemii.

Małe lub duże stężenie cukru we krwi może wpływać na koncentrację i zdolność reagowania, a tym samym na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Należy pamiętać, że może to stwarzać zagrożenie dla pacjenta i innych osób.

### **Mixtard zawiera sód**

Mixtard zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, co oznacza, że praktycznie jest "wolny od sodu".

## **3. Jak stosować lek Mixtard**

### **Dawka i kiedy przyjmować insulinę**

Insulinę należy zawsze przyjmować i dostosowywać dawkę zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Należy spożyć posiłek lub przekąskę zawierającą węglowodany w ciągu 30 minut od wstrzyknięcia insuliny.

Nie należy zmieniać insuliny bez porozumienia z lekarzem. Jeśli lekarz zmienił typ lub rodzaj insuliny może zaistnieć konieczność dostosowania dawki, co powinno odbywać się pod ścisłą kontrolą lekarza.

### **Stosowanie u dzieci i młodzieży**

Mixtard może być stosowany u dzieci i młodzieży.

### **Szczególne grupy pacjentów**

W przypadku upośledzenia czynności nerek bądź wątroby lub w wieku powyżej 65 lat należy regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi i omówić z lekarzem zmiany dawki insuliny.

## **Sposób i miejsce wstrzyknięcia**

Mixtard należy podawać we wstrzyknięciu pod skórę (podskórnie). Nigdy nie wstrzykiwać samodzielnie insuliny bezpośrednio do żyły (dożylnie) lub w mięsień (domięśniowo). Dla każdego wstrzyknięcia należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru skóry. Może to zmniejszyć ryzyko wystąpienia zgrubień lub zapadania się skóry, patrz punkt 4. Najkorzystniej jest wstrzykiwać insulinę w okolicę brzucha, pośladki, przednią część uda lub ramię. Insulina działa najszybciej, gdy jest wstrzykiwana w okolicę brzucha. Należy zawsze regularnie mierzyć stężenie cukru we krwi.

## **Jak stosować Mixtard 30 FlexPen**

Mixtard 30 FlexPen to jednorazowy, fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawierający mieszaninę szybko działającej i długo działającej insuliny ludzkiej w stosunku 30/70.

Należy uważnie zapoznać się z treścią instrukcji zawartej w niniejszej ulotce. Należy używać wstrzykiwacza w sposób opisany w instrukcji obsługi.

Przed zastosowaniem należy upewnić się, że stosuje się właściwy rodzaj wstrzykiwacza.

## **Zastosowanie większej niż zalecana dawki insuliny**

Jeśli wstrzyknięto insuliny więcej niż potrzeba, wówczas stężenie cukru we krwi jest za małe (hipoglikemia). Patrz Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych w punkcie 4.

## **Pominięcie przyjęcia insuliny**

Jeśli zapomni się przyjąć insulinę, stężenie cukru we krwi może być zbyt duże (hiperglikemia). Patrz Działania niepożądane związane z cukrzycą w punkcie 4.

## **Przerwanie stosowania insuliny**

Nie wolno przerywać stosowania insuliny bez porozumienia z lekarzem, który wyjaśni co należy zrobić. Może to doprowadzić do bardzo dużego stężenia cukru we krwi (ciężka hiperglikemia) i kwasicy ketonowej. Patrz Działania niepożądane związane z cukrzycą w punkcie 4.

W przypadku jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

## **4. Możliwe działania niepożądane**

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

### **Podsumowanie ciężkich i bardzo częstych działań niepożądanych**

**Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)** jest bardzo częstym działaniem niepożądanym. Dotyczy więcej niż 1 na każde 10 osób.

Małe stężenie cukru we krwi może wystąpić, jeśli:

- wstrzyknięto więcej insuliny niż potrzeba,
- posiłek był za mały lub pominięto go,
- wykonano większy wysiłek fizyczny niż zwykle,
- spożyto alkohol, patrz Stosowanie leku Mixtard z alkoholem w punkcie 2.

Objawy małego stężenia cukru we krwi: zimne poty, chłodna blada skóra, ból głowy, kołatanie serca, złe samopoczucie (nudności), uczucie silnego głodu, przemijające zaburzenia widzenia, senność,

nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, nerwowość lub drżenia, niepokój, stan splątania, zaburzenie koncentracji.

Małe stężenie cukru we krwi o ciężkim przebiegu może prowadzić do utraty przytomności. Utrzymujące się małe stężenie cukru we krwi o ciężkim przebiegu, jeśli nie jest leczone może spowodować uszkodzenie mózgu (czasowe lub trwałe), a nawet śmierć. Pacjent może szybciej odzyskać przytomność po wstrzyknięciu hormonu glukagonu przez osobę przeszkoloną. Po podaniu glukagonu, od razu po odzyskaniu przytomności, pacjent powinien spożyć cukier lub przekąskę zawierającą cukier. Jeśli pacjent nie odzyskuje przytomności po podaniu glukagonu, powinien być leczony w szpitalu.

#### Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na małe stężenie cukru we krwi

- ▶ Jeżeli stężenie cukru we krwi jest za małe, należy spożyć tabletki z glukozą lub inną przekąskę zawierającą cukier (słodycze, ciastka, sok owocowy). Należy zmierzyć stężenie cukru we krwi i odpocząć. Zawsze należy mieć przy sobie tabletki z glukozą, słodycze, ciastka lub sok owocowy, na wszelki wypadek.
- ▶ Jeśli objawy małego stężenia cukru we krwi ustąpią lub, jeśli stężenie cukru we krwi ustabilizuje się, należy kontynuować leczenie insuliną.
- ▶ W przypadku małego stężenia cukru we krwi z utratą przytomności, gdy zaistniała potrzeba podania glukagonu lub częstych stanów małego stężenia cukru we krwi należy skontaktować się z lekarzem. Może być konieczna zmiana dawki i pory przyjmowania insuliny oraz diety i aktywności fizycznej.

Pacjent powinien powiedzieć odpowiednim osobom o cukrzycy i o wszystkich ewentualnych konsekwencjach choroby, w tym ryzyku utraty przytomności z powodu małego stężenia cukru we krwi. Należy poinformować odpowiednie osoby, że w przypadku utraty przytomności, nieprzytomnego trzeba ułożyć na boku i szybko wezwać pomoc medyczną. Nie wolno w takim przypadku podawać pacjentowi nic do jedzenia ani do picia, ponieważ mogłoby to być przyczyną zadławienia.

**Ciężka reakcja uczuleniowa** na lek Mixtard lub na którykolwiek z jego składników (tzw. uogólniona reakcja uczuleniowa) jest bardzo rzadkim działaniem niepożądanym, lecz może stanowić zagrożenie życia. Dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób.

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem:

- jeśli objawy nadwrażliwości rozprzestrzeniają się na inne części ciała;
- jeśli nagle pojawi się złe samopoczucie, poty, nudności (wymioty), trudności w oddychaniu, szybkie bicie serca, zawroty głowy.
- ▶ Jeśli wystąpią jakiegokolwiek działania niepożądane wymienione powyżej, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

#### **Inne działania niepożądane**

##### **Niezbyt częste działania niepożądane**

Dotyczy mniej niż 1 na 100 osób

**Objawy reakcji uczuleniowej.** Miejscowe reakcje uczuleniowe (ból, zaczerwienienie, pokrzywka, stan zapalny, zasinienie, obrzęk i swędzenie) mogą pojawić się w miejscu wstrzyknięcia. Ustępują one zwykle po kilku tygodniach przyjmowania insuliny. W przypadku utrzymywania się ich dłużej lub w przypadku rozprzestrzeniania się ich na inne części ciała, należy skontaktować się z lekarzem. Patrz także Ciężka reakcja uczuleniowa powyżej.

**Zmiany w miejscu wstrzyknięcia** (lipodystrofia). W miejscu wstrzyknięcia tkanka tłuszczowa pod skórą może się kurczyć (lipoatrofia) lub zagęścić (lipohipertrofia). Zmiany miejsc wstrzyknięć dla każdego wstrzyknięcia mogą zmniejszyć ryzyko wystąpienia takich zmian skórnych. W przypadku zauważenia zapadania się skóry lub zgrubienia w miejscu wstrzyknięcia, należy powiadomić o tym lekarza lub pielęgniarkę. Reakcje te mogą się nasilać lub prowadzić do zmiany wchłaniania insuliny



z takiego miejsca.

**Retinopatia cukrzycowa** (choroba oka powiązana z cukrzycą i mogąca prowadzić do utraty wzroku). Jeśli pacjent ma retinopatię cukrzycową i stężenie cukru we krwi nagle ulegnie poprawie, retinopatia może się nasilić. W takim przypadku należy skonsultować się z lekarzem.

**Obrzęki w okolicy stawów.** Po rozpoczęciu przyjmowania insuliny zatrzymanie wody w organizmie może spowodować pojawienie się obrzęków wokół kostek i innych stawów. Objawy te wkrótce ustępują. Jeśli nie ustąpią, należy skonsultować się z lekarzem.

**Bolesna neuropatia** (ból związany z uszkodzeniem nerwu). Jeśli stężenie cukru we krwi nagle ulegnie poprawie, może wystąpić nerwoból. Jest to tzw. ostra bolesna neuropatia, która zwykle przemija.

#### **Bardzo rzadkie działania niepożądane**

Dotyczy mniej niż 1 na 10 000 osób

**Zaburzenia widzenia.** Zaburzenia widzenia mogą pojawić się na początku leczenia insuliną, ale są zazwyczaj tymczasowe.

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

#### **Działania niepożądane związane z cukrzycą**

##### **Duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)**

Duże stężenie cukru we krwi może wystąpić, jeśli:

- nie wstrzyknięto odpowiedniej ilości insuliny,
- pominięto przyjęcie insuliny lub przerwano stosowanie insuliny,
- wielokrotnie przyjęto mniejsze dawki insuliny niż wynosi zapotrzebowanie,
- wystąpi zakażenie i (lub) gorączka,
- spożyto zbyt duży posiłek,
- wykonano mniejszy niż zwykle wysiłek fizyczny.

##### Objawy dużego stężenia cukru we krwi

Objawy pojawiają się stopniowo. Zalicza się do nich: częstsze oddawanie moczu, zwiększone pragnienie, utratę apetytu, złe samopoczucie (nudności lub wymioty), uczucie senności i zmęczenia, zaczerwienienie i suchość skóry, suchość w ustach i owocowy zapach (acetonu) w wydychanym powietrzu.

##### Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na duże stężenie cukru we krwi

- ▶ Jeśli wystąpił któryś z powyższych objawów, należy zmierzyć stężenie cukru we krwi oraz, jeżeli to możliwe, sprawdzić obecność ciał ketonowych w moczu i natychmiast poszukać pomocy medycznej.
- ▶ Mogą to być objawy bardzo poważnego stanu - cukrzycowej kwasicy ketonowej (powstawanie kwasów we krwi, gdyż organizm rozkłada kwasy tłuszczowe zamiast węglowodanów). Nieleczona cukrzycowa kwasica ketonowa może prowadzić do śpiączki cukrzycowej, a nawet śmierci.

## **5. Jak przechowywać lek Mixtard**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie należy stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza FlexPen i opakowaniu kartonowym po „Termin ważności”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

**Przed otwarciem:** przechowywać w lodówce od 2°C do 8°C, z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać.

**Podczas stosowania lub doraźny zapas:** nie przechowywać w lodówce i nie zamrażać. Insulinę można nosić przy sobie i przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 30°C) do 6 tygodni.

W celu ochrony przed światłem zawsze nakładać nasadkę na wstrzykiwacz FlexPen, który nie jest używany.

Usunąć igłę po każdym wstrzyknięciu.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera Mixtard 30

- Substancją czynną jest insulina ludzka. Lek Mixtard jest mieszaniną zawierającą 30% rozpuszczalnej insuliny ludzkiej i 70% insuliny ludzkiej izofanowej. Jeden ml zawiera 100 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej. Jeden fabrycznie napełniony wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek międzynarodowych insuliny ludzkiej w 3 ml zawiesiny do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to: chlorek cynku, glicerol, metakrezol, fenol, sodu wodorofosforan dwuwodny, wodorotlenek sodu, kwas solny, siarczan protaminy i woda do wstrzykiwań.

### Jak wygląda Mixtard i co zawiera opakowanie

Mixtard jest zawiesiną do wstrzykiwań. Po wymieszaniu zawiesina powinna być jednolicie biała i mętna.

Wielkości opakowań to 1, 5 i 10 fabrycznie napełnionych wstrzykiwaczy po 3 ml. Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Mętna, biała i wodnista zawiesina.

### Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

#### Podmiot odpowiedzialny

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

#### Wytwórca

Wytwórca może być zidentyfikowany poprzez numer serii wydrukowany na kartonie i na etykiecie:

- w przypadku gdy drugim i trzecim znakiem jest S6, P5, K7, R7, VG, FG lub ZF, wytwórcą jest Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dania;
- w przypadku gdy drugim i trzecim znakiem jest H7 lub T6, wytwórcą jest Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orléans, F-28002 Chartres, Francja.

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

**Inne źródła informacji**

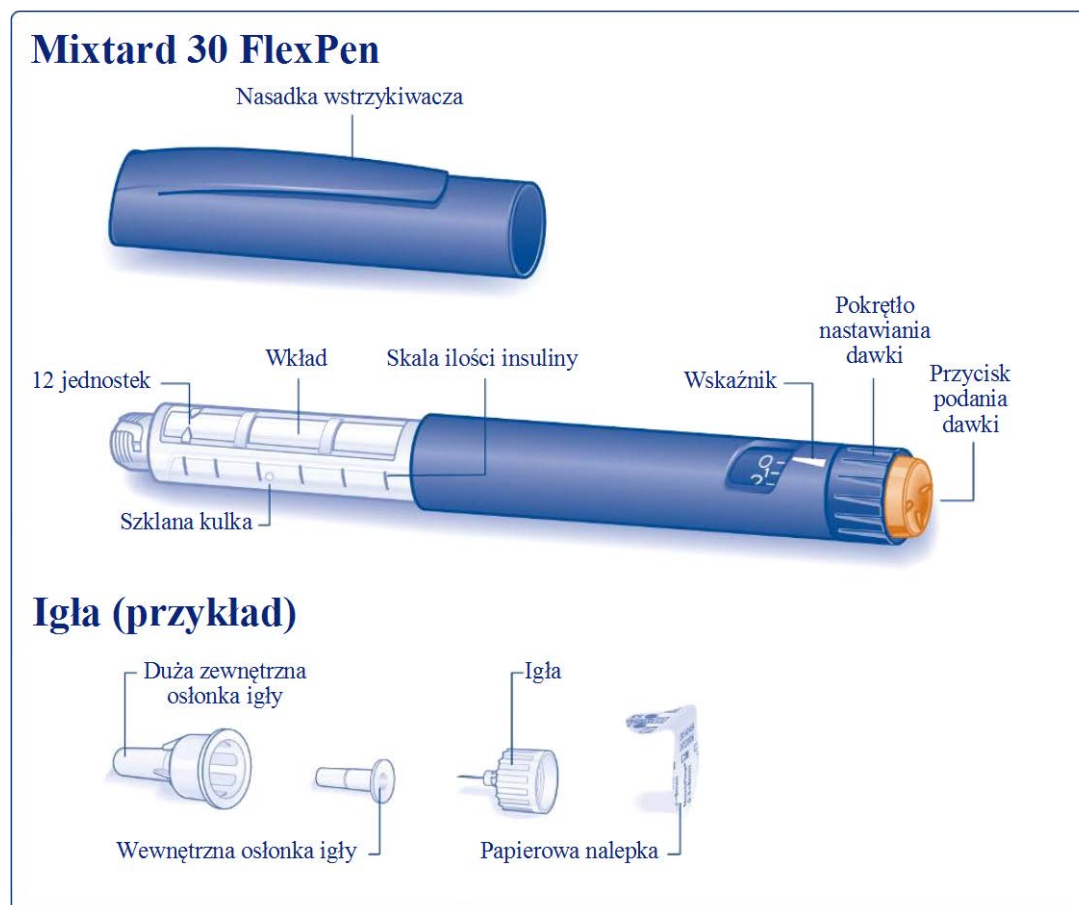
Szczegółowa informacja o tym leku znajduje się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<http://www.ema.europa.eu>.

**Na odwrocie znajduje się instrukcja obsługi wstrzykiwacza FlexPen.**

## MIXTARD 30 zawieszina do wstrzykiwań w fabrycznie napelnionym wstrzykiwaczu. FlexPen. INSTRUKCJA OBSŁUGI

**Przed użyciem wstrzykiwacza Mixtard 30 FlexPen należy uważnie zapoznać się z treścią poniższej instrukcji**

- ▶ FlexPen jest wstrzykiwaczem insuliny z możliwością nastawiania dawki. Dawkę można nastawić w zakresie od 1 do 60 jednostek z dokładnością do 1 jednostki.
- ▶ FlexPen jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami NovoFine lub NovoTwist o długości do 8 mm.
- ▶ Zawsze należy mieć przy sobie zapasowy wstrzykiwacz z insuliną na wypadek zgubienia lub uszkodzenia używanego wstrzykiwacza FlexPen.



### Konserwacja

- ▶ Budowa wstrzykiwacza FlexPen zapewnia jego dokładne i bezpieczne działanie. Należy obchodzić się z nim ostrożnie. Upuszczenie, zniszczenie lub zgniecenie wstrzykiwacza może spowodować wyciek insuliny.
- ▶ Zewnętrzną powierzchnię wstrzykiwacza FlexPen można czyścić środkiem do dezynfekcji. Nie należy moczyć, myć ani smarować wstrzykiwacza, ponieważ może to spowodować jego uszkodzenie.
- ▶ **Nie napelniać wstrzykiwacza FlexPen ponownie.**

### Mieszanie insuliny

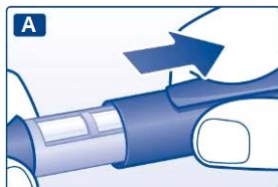
**Należy sprawdzić etykietę, aby mieć pewność, że FlexPen zawiera właściwy rodzaj insuliny. Przed pierwszym użyciem wstrzykiwacza FlexPen należy dokładnie wymieszać insulinę.**

## A

### Za każdym razem, gdy stosuje się nowy wstrzykiwacz

Przed użyciem insulina powinna osiągnąć temperaturę pokojową. Wówczas łatwiej będzie wymieszać insulinę.

Następnie zdjąć nasadkę.



## B

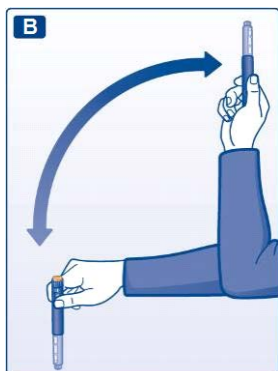
Wstrzykiwacz należy poruszać w górę i w dół 20 razy pomiędzy dwoma pozycjami jak pokazano na rysunku, tak, aby **szklana kulka** przemieszczała się od jednego końca wkładu do drugiego.

Czynności należy powtarzać do momentu, aż zawiesina stanie się jednolicie biała i mętna.

### Przed każdym kolejnym wstrzyknięciem

Poruszać wstrzykiwacz w górę i w dół co najmniej 10 razy pomiędzy dwoma pozycjami do momentu, aż zawiesina stanie się jednolicie biała i mętna.

- ▶ Po wymieszeniu insuliny kolejne czynności należy wykonać natychmiast.



- Zawsze należy sprawdzić, czy zostało co najmniej **12 jednostek insuliny** we wkładzie, umożliwiających jej wymieszanie. Jeśli we wkładzie znajduje się mniej niż 12 jednostek należy użyć nowego wstrzykiwacza FlexPen. 12 jednostek jest zaznaczone na skali ilości insuliny. Patrz duży rysunek na początku niniejszej instrukcji.
- Nie używać wstrzykiwacza jeśli **wymieszana** insulina nie jest **jednolicie biała i mętna**.

### Przymocowanie igły

## C

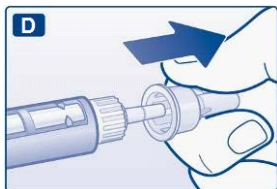
Wziąć nową igłę i oderwać papierową nalepkę.

Mocno i starannie przykręcić igłę do wstrzykiwacza FlexPen.



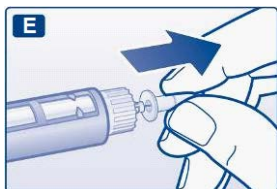
**D**

Zdjąć dużą zewnętrzną osłonkę igły i zachować ją.



**E**

Zdjąć wewnętrzną osłonkę igły i wyrzucić ją.



- Do każdego wstrzyknięcia zawsze należy użyć nowej igły, aby zapobiec zanieczyszczeniu insuliny.
- Należy uważać, aby podczas wstrzykiwania nie zniszczyć lub nie uszkodzić igły.
- W celu zmniejszenia ryzyka ukłucia się igłą, nigdy nie należy ponownie nakładać wewnętrznej osłonki igły.

### Sprawdzanie przepływu insuliny

**Przed każdym wstrzyknięciem niewielka ilość powietrza może zebrać się w igle lub we wkładzie podczas zwykłego użytkowania. Aby uniknąć wstrzyknięcia pęcherzyków powietrza i mieć pewność wyboru właściwej dawki należy:**

**F**

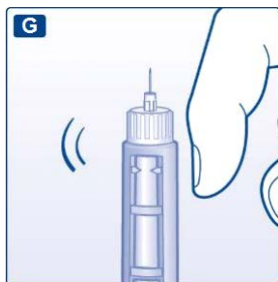
Przekręcić pokrętko nastawiania dawki tak, aby nastawić 2 jednostki.



**G**

Trzymając FlexPen igłą skierowaną do góry, popukać delikatnie we wkład palcem kilka razy, aby

pęcherzyki powietrza zebrały się w górnej części wkładu.



## H

Trzymając wstrzykiwacz wciąż igłą skierowaną do góry, nacisnąć przycisk podania dawki do oporu. Przycisk podania dawki powróci do pozycji zero.

Na końcu igły musi pojawić się kropla insuliny. Jeśli nie, należy zmienić igłę i powtórzyć czynność maksymalnie 6 razy.

Jeżeli kropla insuliny nadal nie pojawia się na końcu igły oznacza to, że wstrzykiwacz jest wadliwy i należy użyć nowego.



## Nastawianie dawki

**Należy sprawdzić, czy pokrętło nastawiania dawki znajduje się w pozycji 0.**

## I

Przekręcić pokrętło nastawiania dawki i nastawić liczbę jednostek, którą należy wstrzyknąć.

**Dawkę można zmienić**, zwiększyć lub zmniejszyć przez obrót pokrętłem nastawiania dawki w obie strony, do momentu ustawienia właściwej dawki w jednej linii ze wskaźnikiem. W czasie cofania pokrętła nastawiania dawki należy uważać, aby nie wcisnąć przycisku podania dawki, gdyż może to spowodować wyciek insuliny.

Nie można nastawić większej dawki niż liczba jednostek pozostałych we wkładzie.



- Nie należy używać skali ilości insuliny pozostałej we wkładzie do pomiaru dawki insuliny.

### Wykonanie wstrzyknięcia

**Wbić igłę pod skórę. Wykonując wstrzyknięcie należy stosować się do zaleceń lekarza lub pielęgniarki.**

#### J

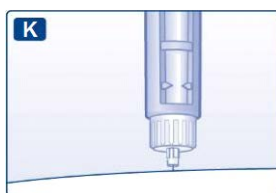
Wstrzyknąć dawkę insuliny wciskając przycisk podania dawki do oporu do momentu, gdy wskaźnik pokaże wartość 0. Należy uważać, aby tylko w czasie wykonywania wstrzyknięcia wciskać przycisk podania dawki.

Przekręcenie wskaźnika podania dawki nie powoduje wstrzyknięcia insuliny.



#### K

- ▶ **Przycisk podania dawki** powinien być **wciśnięty do oporu** oraz igła powinna pozostać pod skórą przez **co najmniej 6 sekund**. Zapewni to podanie całej dawki insuliny.
- ▶ Wyjąć igłę spod skóry i zwolnić przycisk podania dawki.

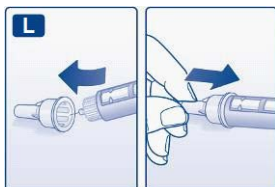


#### L

Należy umieścić igłę w dużej zewnętrznej osłonce, bez dotykania igły. W momencie, gdy igła będzie całkowicie zasłonięta ostrożnie przycisnąć do końca dużą zewnętrzną osłonkę, a następnie odkręcić igłę.

Ostrożnie wyrzucić igłę i ponownie nałożyć nasadkę na wstrzykiwacz FlexPen.





- Po każdym wstrzyknięciu należy usunąć igłę ze wstrzykiwacza i przechowywać FlexPen bez założonej igły. W przeciwnym razie insulina może wyciekać, co może spowodować niedokładne dawkowanie.
- Osoby sprawujące opiekę muszą zachować ogólne środki ostrożności wymagane przy zdejmowaniu i usuwaniu igieł, aby wyeliminować ryzyko przypadkowego ukłucia się igłą.
- Zużyty FlexPen należy wyrzucić dopiero po odkręceniu igły.
- Igieł i produktu Mixtard 30 FlexPen nie wolno przekazywać innym osobom.