

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

Annexe D

MYXREDLIN

INSULINE HUMAINE DANS DU CHLORURE DE SODIUM À 0,9 % INJECTABLE

Solution stérile pour perfusion intraveineuse, 1 unité par mL

Norme interne

Agent antidiabétique

Code ATC : A10AB01

Corporation Baxter
7125 Mississauga Road
Mississauga
(Ontario) L5N 0C2

Date d'approbation initiale :
03 Août 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 251360

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration.....	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	11
7.1.1 Femmes enceintes.....	11
7.1.2 Allaitement.....	11
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées.....	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques.....	12
8.3 Effets indésirables moins fréquents lors des essais cliniques	12
8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché	12
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	14

9.4	Interactions médicament-médicament	14
9.5	Interactions médicament-aliments.....	14
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales	14
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	14
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1	Mécanisme d'action.....	15
10.2	Pharmacodynamique.....	15
10.3	Pharmacocinétique.....	15
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	18
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	18
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
14	ESSAIS CLINIQUES.....	20
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	20
14.2	Résultats de l'étude	20
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	20
14.5	Essais cliniques – médicament biologique de référence	21
	Résultats de l'étude.....	22
15	MICROBIOLOGIE	23
16.1	Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives.....	23
16.2	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Produits biologiques de référence	24
	RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....	26

Myxredlin (insuline humaine dans du chlorure de sodium injectable à 0,9 %) est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) de NOVOLIN® ge Toronto à administration par voie intraveineuse.

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Des indications ont été accordées sur la base de la similarité entre MYXREDLIN et le médicament biologique de référence Novolin® ge Toronto.

MYXREDLIN (insuline humaine dans du chlorure de sodium à 0,9 % injectable) est indiquée pour :

- Le traitement des patients atteints de diabète sucré qui ont besoin d'insuline par voie intraveineuse pour maîtriser l'hyperglycémie.

MYXREDLIN, administrée par voie intraveineuse, doit être utilisée pour le traitement d'urgences, par exemple dans les cas de précoma et de coma diabétique, et chez les diabétiques subissant une intervention chirurgicale (voir également la section [CONTRE-INDICATIONS](#)).

1.1 Enfants

- Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée.

1.2 Personnes âgées

- Personnes âgées (≥ 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée.

2 CONTRE-INDICATIONS

Myxredlin est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

- Durant les épisodes d'hypoglycémie.
- Chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'insuline humaine ou à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) de la monographie du produit.

3 ENCADRÉ DES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent des produits à base d'insuline. Elle peut survenir à différents moments, comme c'est le cas avec toutes les insulines. Tous les patients diabétiques traités avec de l'insuline doivent donc surveiller leur glycémie (voir la section HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSE).
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort (voir la section SYSTÈME ENDOCRINIEN ET MÉTABOLISME, HYPOGLYCÉMIE).
- Tout transfert des produits d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Les produits à base d'insuline ne doivent pas être mélangés avec une autre insuline sauf indication contraire. Le cas échéant, ils doivent être mélangés uniquement sous surveillance médicale (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Ce produit ne doit pas être utilisé s'il n'est pas limpide et incolore ou s'il y a présence de particules ou d'une coloration (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le stress concomitant ou une maladie concomitante, en particulier les conditions infectieuses et fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline des patients. Dans ces cas, les patients devraient contacter leur médecin et surveiller leur glycémie de près.

Inspecter visuellement Myxredlin avant son utilisation. Le produit devrait être limpide et incolore. Ne pas l'utiliser si des particules ou une coloration sont observées.

Administrer Myxredlin par voie intraveineuse SEULEMENT sous supervision médicale avec une surveillance étroite de la glycémie et des niveaux de potassium (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Ne pas ajouter d'autres médicaments ou additifs.

Ne pas utiliser dans les raccords en série.

Ne pas agiter. Ne pas congeler. Jeter toute solution inutilisée conformément aux exigences locales.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Les besoins individuels en insuline se situent habituellement entre 0,3 et 1,0 UI/kg/jour. Les besoins quotidiens en insuline peuvent être plus élevés chez les patients présentant une insulino-résistance (p. ex., pendant la puberté chez les jeunes ou en raison de l'obésité) et plus faibles chez les patients ayant une production résiduelle et endogène d'insuline.

Modifications posologiques

- Une altération des fonctions rénale ou hépatique peut réduire les besoins en insuline.
- Une modification de la dose peut également être nécessaire si les patients augmentent leur niveau d'activité physique ou s'ils modifient leur régime alimentaire habituel.
- Les besoins quotidiens en insuline des patients résistants à l'insuline, notamment les patients obèses ou à l'âge de la puberté, peuvent être sensiblement plus élevés.

4.4 Administration

La solution d'insuline ne doit pas être utilisée si elle n'est pas limpide et incolore.

Myxredlin est administrée par voie intraveineuse sous la forme d'une perfusion. Cela doit être effectué par des professionnels de la santé.

Le débit de perfusion doit être ajusté en fonction des circonstances individuelles et de la glycémie. La glycémie doit donc être mesurée durant une perfusion d'insuline.

5 SURDOSAGE

L'administration d'une quantité excessive d'insuline peut provoquer une hypoglycémie et, particulièrement si elle est administrée par voie intraveineuse, une hypokaliémie. Une hypoglycémie peut se produire à la suite d'une dose excessive d'insuline par rapport aux aliments consommés, à la dépense énergétique ou aux deux. L'omission d'un repas ou une activité physique intense et imprévue peut causer une hypoglycémie. Les symptômes de l'hypoglycémie peuvent apparaître de façon soudaine. Ils peuvent comprendre des sueurs froides, une peau pâle et froide, de la fatigue, de la nervosité et des tremblements, de l'anxiété, un épuisement ou une faiblesse inhabituels, de la confusion, des difficultés de concentration, de la somnolence, une faim excessive, des troubles de la vision, des maux de tête, des nausées et des palpitations. Une hypoglycémie grave peut entraîner un évanouissement ou des convulsions, et se révéler fatale.

Les épisodes d'hypoglycémie légers se traitent par l'administration orale de glucose ou de produits sucrés. Il est par conséquent recommandé aux patients diabétiques de toujours transporter une sucrerie avec eux.

Les épisodes d'hypoglycémie graves qui entraînent un évanouissement se traitent avec une dose de glucagon (0,5 à 1 mg) administrée par voie intramusculaire ou sous-cutanée par une personne ayant reçu une formation à cet effet, ou avec une injection intraveineuse de glucose administrée par un professionnel de la santé. Il faut également administrer du glucose par voie intraveineuse si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes. Il est recommandé de faire ingérer des glucides au patient dès qu'il a repris connaissance en vue d'éviter une rechute. Advenant une hypokaliémie, il faut prendre les mesures appropriées pour la corriger.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION, ET CONDITIONNEMENT

Pour assurer la traçabilité des produits biologiques, y compris les biosimilaires, les professionnels de la santé doivent reconnaître l'importance de consigner à la fois la marque nominative et le nom non exclusif (principe actif) ainsi que d'autres identificateurs propres au produit, tels que le numéro d'identification numérique de drogue (DIN) et le numéro de lot du produit fourni.

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique/concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution pour perfusion, 100 unités d'insuline humaine dans 100 mL de chlorure de sodium à 0,9 % (1 unité par mL).	Chlorure de sodium, USP; eau pour injection, USP; phosphate de sodium dibasique anhydre, USP et phosphate de sodium monobasique monohydraté, USP.

Myxredlin pour administration intraveineuse est une solution stérile, sans agent de conservation, apyrogène, claire, aqueuse et incolore fournie dans un contenant GALAXY à dose unique de 100 mL. La plage de pH est de 6,5 à 7,2.

Description

La substance active de Myxredlin est un polypeptide dont la structure est identique à celle de l'insuline humaine naturelle. L'insuline humaine est produite par la technologie de l'ADN recombiné dans *Pichia pastoris*.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Comme pour tous les produits à base d'insuline, la durée de Myxredlin peut varier d'une personne à l'autre ou chez la même personne en fonction de la dose, du point d'injection, du débit sanguin, de la température et du niveau d'activité physique.

Les thiazolidinédiones (TZD), prises seules ou en association avec d'autres antidiabétiques (notamment l'insuline), peuvent provoquer une insuffisance cardiaque et un œdème. La prise d'insuline en association avec une TZD n'est pas indiquée pour le traitement du diabète de type 2. Veuillez consulter la monographie de produit de la TZD en question pour connaître les MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS dans le cas où vous envisageriez de l'administrer en association avec une insuline, notamment Myxredlin.

Carcinogénèse et mutagenèse

Voir la Partie II – Renseignements scientifiques – TOXICOLOGIE NON-CLINIQUE.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

La prudence s'impose lors de la conduite ou de l'utilisation d'un véhicule ou d'une machine potentiellement dangereuse.

Systeme endocrinien et métabolisme

Hypoglycémie

L'hypoglycémie est généralement l'effet indésirable le plus fréquent des insulinothérapies. Ces réactions à la suite d'un traitement par Myxredlin sont pour la plupart légères et faciles à prendre en charge.

Comme pour toutes les préparations d'insuline, des réactions hypoglycémiques peuvent être associées à l'administration de Myxredlin. Les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent être différents ou moins prononcés dans certaines conditions, comme un diabète de longue durée, une neuropathie diabétique, l'utilisation de médicaments comme les bêta-bloquants ou la maîtrise accrue du diabète.

Les patients chez lesquels la maîtrise de la glycémie est grandement améliorée, notamment par une insulinothérapie plus intensive, doivent être informés que les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie survenant habituellement peuvent être différents. Par ailleurs, ces symptômes peuvent disparaître chez les patients qui sont atteints de diabète depuis longtemps. Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins (voir les sections EFFETS INDÉSIRABLES et HYPOGLYCÉMIE ET TRAITEMENT EN CAS DE SURDOSE).

L'omission d'un repas ou une activité physique intense et imprévue peut causer une hypoglycémie. Le stress ou une maladie concomitante, en particulier les conditions infectieuses et fébriles, peuvent modifier les besoins en insuline. Dans ces cas, les patients devraient contacter leur médecin et surveiller leur glycémie de près. Les maladies concomitantes associées aux reins et au foie, et celles qui touchent les glandes surrénales, la glande thyroïde ou l'hypophyse peuvent nécessiter une modification de la dose d'insuline.

L'hypoglycémie peut survenir quel que soit le type d'insuline utilisé et entraîner de la fatigue, des sueurs, des palpitations, une modification du comportement, la faim, des convulsions, un évanouissement, une altération temporaire ou permanente du fonctionnement du cerveau ou, dans des cas extrêmes et sans symptôme reconnaissable, la mort.

Il est possible que certaines personnes ne se rendent pas compte que leur glycémie est faible.

La capacité du patient à se concentrer et à réagir peut être altérée en raison d'une hypoglycémie. Cela peut constituer un risque dans les situations où ces capacités sont d'une importance particulière (p. ex., conduire une voiture ou faire fonctionner de la machinerie).

Il faut conseiller aux patients de prendre des précautions de façon à éviter une hypoglycémie pendant qu'ils conduisent. Cette consigne est particulièrement importante dans le cas des patients qui sont peu conscients ou inconscients des signes précurseurs d'une hypoglycémie ou qui ont des épisodes d'hypoglycémie fréquents. Il y a lieu de se demander s'il est opportun que ces patients conduisent.

Il est recommandé à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie.

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique

Il n'existe pas de données sur le traitement par Myxredlin à des patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique. Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses des Myxredlin doivent être ajustées chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir la section [PHARMACOLOGIE CLINIQUE – PHARMACOCINÉTIQUE](#)). Puisqu' Myxredlin est utilisé pour traiter le diabète, il existe des données sur l'insuffisance pancréatique associée au diabète, mais pas sur les autres types d'insuffisance pancréatique.

Hyperglycémie :

L'administration de doses inadéquates ou l'interruption de l'insulinothérapie, en particulier chez les patients atteints de diabète de type 1, peut entraîner une hyperglycémie et une acidocétose diabétique. En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent graduellement sur une période de quelques heures ou de quelques jours. Ils comprennent la soif, une fréquence accrue des mictions, des nausées, des vomissements, un état de somnolence, une peau rouge et sèche, une sécheresse de la bouche, une perte d'appétit ainsi qu'une odeur d'acétone dans l'haleine (voir la section [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Le non-traitement des épisodes d'hyperglycémie chez une personne atteinte du diabète de type 1 entraînera à la longue une acidocétose diabétique, qui peut mettre la vie du patient en danger.

Hypokaliémie :

Tous les produits à base d'insuline, y compris Myxredlin, portent le potassium à passer du compartiment extracellulaire au compartiment intracellulaire, ce qui peut mener à une hypokaliémie. Si cette dernière n'est pas traitée, elle peut causer une paralysie respiratoire, une arythmie ventriculaire et le décès. La prudence est de mise chez les patients risquant de présenter une hypokaliémie, notamment chez ceux qui prennent des médicaments hypokaliémisants ou des médicaments sensibles aux taux de potassium sériques, chez ceux qui reçoivent l'insuline par voie intraveineuse ou chez ceux ayant perdu du potassium pour une autre raison, par exemple une diarrhée (voir la section [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Systeme immunitaire

Réaction allergique locale :

Comme c'est le cas pour toute insulinothérapie, des réactions (douleur, rougeur, démangeaisons, urticaire, enflure, ecchymose et inflammation) peuvent survenir au point d'injection. Une rotation continue du point d'injection dans une zone donnée peut aider à réduire ou à prévenir ces réactions. Celles-ci disparaissent habituellement après quelques jours ou quelques semaines. Dans de rares cas, les réactions au point d'injection peuvent nécessiter l'arrêt de l'utilisation de Myxredlin.

Réaction allergique systémique :

Comme c'est le cas avec d'autres insulinothérapies, l'administration de Myxredlin a rarement causé des réactions allergiques systémiques. Ces réactions peuvent être caractérisées par des éruptions cutanées généralisées accompagnées de prurit, un essoufflement, une respiration sifflante et une baisse de la tension artérielle. Dans les cas graves, comme une réaction anaphylactique, la vie du patient peut être en danger.

Production d'anticorps :

Des réponses immunitaires peuvent découler de l'administration d'insuline. Elles peuvent être associées à des niveaux élevés d'IgG; toutefois, cela ne semble pas avoir d'incidence sur l'HbA1c.

L'insuline humaine est connue pour être antigénique. De faibles taux d'anticorps sont produits chez la plupart des patients (jusqu'à 80 %). L'effet de ces anticorps sur la pharmacocinétique de l'insuline, notamment la liaison de l'insuline aux IgG dans le sérum, peut retarder l'atteinte des concentrations maximales d'insuline libre. Les anticorps peuvent avoir une réaction croisée avec les différents types d'insuline.

Surveillance et examens de laboratoire

Chez les patients diabétiques, une régulation métabolique optimisée retarde l'apparition des complications d'un diabète avancé et en ralentit l'évolution. Par conséquent, il est recommandé d'optimiser la régulation métabolique, notamment en surveillant la glycémie.

Fonction rénale

Il n'existe pas de données sur l'administration de Myxredlin à des patients présentant une insuffisance rénale. Comme pour les autres insulines, il est possible que les doses de Myxredlin doivent être ajustées chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir la section [PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique](#)).

Santé reproductive : potentiel des femmes et des hommes

- **Fonction**

Aucune information n'existe sur la tératogénicité des produits à base d'insuline humaine.

- **Reproduction**

Aucune information n'existe sur la tératogénicité des produits à base d'insuline humaine.

Changement de l'insuline administrée

Lorsqu'un patient passe d'un type d'insuline à un autre, y compris les insulines animales, les symptômes avant-coureurs de l'hypoglycémie peuvent changer ou être moins prononcés que ceux connus avec l'insuline précédente. Le changement du type ou de la marque d'insuline d'un patient doit uniquement se faire sous surveillance médicale étroite. Les changements en ce qui a trait au dosage, au moment de l'administration, au fabricant, au type d'insuline (p. ex., l'insuline ordinaire, l'insuline NPH ou les analogues de l'insuline) ou à la méthode de fabrication (ADN recombinant par rapport à une source animale) peuvent nécessiter une modification de la dose. Il est également parfois nécessaire d'ajuster le traitement antidiabétique oral concomitant. Si une modification est nécessaire, elle peut être effectuée lors des premières doses ou encore durant les premières semaines ou les premiers mois, et sous supervision médicale.

Tout patient dont la dose quotidienne est de plus de 100 unités d'insuline doit être suivi étroitement par un médecin lorsqu'il change de préparation d'insuline, de préférence à l'hôpital.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Pendant la grossesse et l'allaitement, la prise en charge du diabète se révèle parfois difficile. Toutefois, une régulation métabolique optimisée, à la fois pendant la grossesse et avant la conception, réduit le risque d'avortement spontané et de malformation du fœtus. Les besoins en insuline diminuent habituellement durant le premier trimestre et s'accroissent ensuite au cours des deuxième et troisième trimestres. Les femmes diabétiques qui sont enceintes ou qui désirent le devenir devraient consulter leur médecin. L'insuline présente dans le lait maternel n'est associée à aucun risque pour le nourrisson.

7.1.2 Allaitement

Il n'y a aucune restriction quant au traitement du diabète par Myxredlin pendant l'allaitement. L'insulinothérapie chez les femmes qui allaitent ne présente pas de risque pour le nourrisson. Cependant, la dose de Myxredlin et/ou le régime alimentaire peuvent devoir être ajustés.

7.1.3 Enfants

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée.

7.1.4 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée.

Autres

Les maladies comme l'acromégalie, le syndrome de Cushing, l'hyperthyroïdie et le phéochromocytome peuvent compliquer la maîtrise du diabète.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

Les profils des effets indésirables aux médicaments signalés dans les études cliniques qui ont comparé Myxredlin au médicament biologique de référence se sont révélés comparables. La description des effets indésirables dans cette section repose sur l'expérience clinique obtenue avec le médicament biologique de référence.

8.1 Aperçu des effets indésirables

Au début de l'insulinothérapie, un œdème et des anomalies de la réfraction oculaire peuvent survenir. Ces effets sont habituellement temporaires.

L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent. Elle peut se produire si la dose d'insuline est trop élevée par rapport aux besoins en insuline. La fréquence des cas d'hypoglycémie, notée lors des essais cliniques et après la commercialisation, varie selon la population de patients et les schémas posologiques. Par conséquent, il est impossible d'indiquer une fréquence de ces cas en particulier. Une hypoglycémie grave peut entraîner une perte de conscience et/ou des convulsions et peut entraîner une altération temporaire ou permanente de la fonction cérébrale, voire la mort.

8.2 Effets indésirables identifiés lors des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui sont observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques peuvent être utiles pour la détermination et l'approximation des taux des effets indésirables liés aux médicaments dans le monde réel.

Des événements indésirables ont été signalés dans le cadre de trois études comparatives menées avec le médicament biologique de référence Novolin[®]ge. Dans l'une de ces études, un patient faisant partie du groupe traité avec Novolin[®]ge a ressenti de la douleur au point d'injection. Dans une autre étude, deux patients du groupe traité avec Novolin[®]ge ont semblé présenter une allergie à l'insuline. Cependant, les tests cutanés n'ont montré aucun signe de réponse à Novolin[®]ge ou Novolin[®], une insuline semi-synthétique (ss) humaine. Une personne traitée avec Novolin[®]ge a dû être hospitalisée en raison d'une acidocétose légère, mais elle s'est complètement rétablie. Dans une étude, sept patients recevant Novolin[®]ge et deux patients recevant Novolin[®] (ss) ont signalé des maux de tête. Leurs causes précises n'ont pas été établies. En outre, huit patients traités avec Novolin[®]ge et un patient traité avec Novolin[®] (ss) ont éprouvé une sensation de douleur et de brûlure après l'injection. Ces dernières constatations sont difficiles à interpréter puisqu'on les observe actuellement dans la pratique clinique. Elles n'étaient pas liées à une réaction allergique à l'insuline, sauf dans le cas d'un patient dont le test à la protamine s'est révélé positif.

8.3 Effets indésirables moins fréquents lors des essais cliniques

Aucun essai clinique mené dernièrement n'avait l'insuline humaine comme principal médicament expérimental. Toutefois, l'insuline humaine a été utilisée comme élément de comparaison ou médicament concomitant lors d'essais cliniques portant sur d'autres médicaments expérimentaux.

Le profil général des effets indésirables (fréquence, gravité et type) liés à l'insuline humaine au cours de ces essais cliniques n'a pas soulevé d'inquiétudes sur le plan de l'innocuité. Aucun groupe particulier d'effets indésirables peu fréquents n'a été observé, et il n'a pas été nécessaire de modifier le dossier de pharmacovigilance pour des raisons d'innocuité.

8.5 Effets indésirables identifiés après la mise en marché

Les effets indésirables qui suivent ont été observés après la commercialisation du médicament.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Rare (<1/1 000)

Modification de la glycémie : hypoglycémie ou hyperglycémie.

Hypoglycémie :

Les symptômes de l'hypoglycémie apparaissent généralement de façon soudaine. Ils peuvent comprendre des sueurs froides, une peau pâle et froide, de la fatigue, de la nervosité et des tremblements, de l'anxiété, un épuisement ou une faiblesse inhabituels, de la confusion, des difficultés de concentration, de la somnolence, une faim excessive, des troubles de la vision, des maux de tête, des nausées et des palpitations. Une hypoglycémie grave peut entraîner une perte de conscience et/ou

des convulsions et peut entraîner une altération temporaire ou permanente de la fonction cérébrale, voire la mort.

Hyperglycémie :

En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent graduellement sur une période de quelques heures ou de quelques jours. Ils comprennent la soif, une fréquence accrue des mictions, des nausées, des vomissements, un état de somnolence, une peau rouge et sèche, une sécheresse de la bouche, une perte d'appétit ainsi qu'une odeur d'acétone dans l'haleine.

Le non-traitement des épisodes d'hyperglycémie chez une personne atteinte du diabète de type 1 entraînera à la longue une acidocétose diabétique, qui peut mettre la vie du patient en danger.

Troubles du système immunitaire

Peu fréquent (>1/1 000, <1/100) – urticaire, éruption cutanée.

Très rare (<1/10 000) – réactions anaphylactiques.

Les symptômes d'une hypersensibilité généralisée peuvent inclure les suivants : éruption cutanée généralisée, démangeaisons, sueurs, troubles gastro-intestinaux, œdème de Quincke, gêne respiratoire, palpitations, réduction de la tension artérielle et perte de connaissance. Les réactions liées à une hypersensibilité généralisée peuvent mettre en jeu la vie du patient.

Troubles du système nerveux

Peu fréquents (>1/1 000, <1/100) – neuropathie périphérique.

Une amélioration rapide de l'équilibre glycémique peut être accompagnée d'un état appelé « neuropathie douloureuse aiguë », qui est habituellement réversible.

Troubles de la vue

Très rare (<1/10 000) – rétinopathie diabétique.

Une amélioration de la maîtrise de la glycémie sur une longue période diminue le risque d'évolution de la rétinopathie diabétique. Cependant, l'intensification de l'insulinothérapie, accompagnée d'une amélioration soudaine de la glycémie, peut entraîner une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique.

Peu fréquents (>1/1 000, <1/100) – troubles de la réfraction.

Des anomalies de la réfraction peuvent apparaître après l'instauration de l'insulinothérapie. Ces symptômes sont généralement de nature transitoire.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés

Peu fréquents (> 1/1 000, < 1/100) – lipodystrophie.

Une lipodystrophie peut survenir au point d'injection si on néglige d'effectuer une rotation des points d'injection dans une région donnée.

Troubles généraux et réactions au point d'injection

Peu fréquents (>1/1 000, <1/100) – réactions au point d'injection/de perfusion.

Certaines réactions peuvent survenir au point d'injection/de perfusion en cours d'insulinothérapie (rougeur, enflure, démangeaisons, douleur et hématome au point d'injection/de perfusion). La plupart de ces réactions sont habituellement temporaires et disparaissent lorsque le traitement est continu.

Peu fréquent (>1/1 000, <1/100) – œdème.

Un œdème peut apparaître lors de l'instauration de l'insulinothérapie. Ces symptômes sont habituellement de nature temporaire

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme avec les autres insulines, l'administration concomitante d'autres médicaments peut avoir une incidence sur les besoins en insuline.

9.4 Interactions médicament-médicament

Les substances suivantes peuvent faire diminuer les besoins en insuline : antidiabétiques oraux, inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO), bêta-bloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), salicylés, stéroïdes anabolisants, sulfamides et alcool.

Les substances suivantes peuvent faire augmenter les besoins en insuline : contraceptifs oraux, diurétiques thiazidiques, glucocorticostéroïdes, hormones thyroïdiennes, substances sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol. Les bêta-bloquants peuvent masquer les symptômes d'hypoglycémie et retarder la récupération après une hypoglycémie.

L'octréotide et le lanréotide peuvent faire augmenter ou diminuer les besoins en insuline.

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

Pour éviter le risque de présenter une insuffisance cardiaque ou de l'aggraver, l'utilisation de thiazolidinédiones en association avec Myxredlin n'est pas indiquée (voir la section [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9.5 Interactions médicament-aliments

Consultez la section PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action, pour les interactions avec les aliments et la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour le moment où il faut consommer des aliments.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des analyses de laboratoire n'a été établie.

Interactions médicament-mode de vie

Les changements apportés à l'insulinothérapie ou au mode de vie, notamment l'alimentation et les activités physiques, peuvent nécessiter une modification des doses d'insuline.

Les patients doivent être informés des avantages et des désavantages possibles d'un traitement avec Myxredlin, notamment des effets secondaires possibles. Il faut également leur offrir de façon continue de l'information et des conseils sur l'insulinothérapie, la gestion du mode de vie, l'autosurveillance, les complications associées à une insulinothérapie, le moment de l'administration du traitement,

l'utilisation des dispositifs d'injection et la conservation de l'insuline.

Il faut envisager la nécessité d'une autosurveillance régulière de la glycémie pour obtenir une maîtrise optimale de celle-ci lorsque Myxredlin est utilisée.

Il faut indiquer aux femmes qui sont enceintes ou qui prévoient le devenir qu'elles doivent en discuter avec leur médecin.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mécanisme d'action

La principale activité de Myxredlin est la régulation du métabolisme du glucose. L'effet hypoglycémiant des insulines, y compris Myxredlin, est dû à la facilité d'absorption du glucose à la suite de la liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses et à l'inhibition simultanée de la production de glucose par le foie.

10.2 Pharmacodynamique

Myxredlin est une insuline à action rapide administrée par perfusion intraveineuse.

Dans une étude à double insu, avec répartition aléatoire, croisée et avec clamp hyperglycémique euglycémique (voir la section ÉTUDES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES), le début d'action moyen, défini comme le début de la perfusion intraveineuse de glucose pendant le clamp, était d'environ 18,5 minutes après le début de l'administration de la perfusion intraveineuse. Le débit de perfusion du glucose a augmenté graduellement jusqu'à une réponse maximale de 12,7 mg/kg/min après 5,4 heures de perfusion d'insuline humaine (voir la section PHARMACOCINÉTIQUE).

10.3 Pharmacocinétique

La demi-vie de l'insuline dans la circulation sanguine est de quelques minutes. Par conséquent, le profil de l'effet en fonction du temps d'une préparation d'insuline est déterminé uniquement par ses caractéristiques d'absorption.

Plusieurs facteurs (dose d'insuline, voie et point d'injection, épaisseur du tissu adipeux sous-cutané, type de diabète) influent sur ce processus. La pharmacocinétique de l'insuline affiche donc une grande variabilité intra-individuelle et inter-individuelle.

Absorption

Comparativement à l'insuline administrée par voie sous-cutanée qui a un effet maximal de 1,5 à 2,5 heures après la dose, les concentrations sériques d'insuline augmentent rapidement immédiatement après l'administration par perfusion intraveineuse.

Distribution :

Aucun lien fort avec les protéines plasmatiques n'a été observé, à l'exception des anticorps anti-insuline en circulation (lorsqu'ils sont présents).

Métabolisme :

L'insuline humaine est dégradée par une protéase ou d'autres enzymes qui dégradent l'insuline, et possiblement par une protéine disulfure isomérase. Un certain nombre de sites de clivage (hydrolyse) ont été proposés sur la molécule d'insuline humaine. Aucun des métabolites produits n'est actif.

Élimination

Après l'arrêt de la perfusion intraveineuse, la concentration sérique d'insuline diminue avec une demi-vie médiane de 29 minutes.

Populations particulières et états pathologiques

On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique spécifique sur Myxredlin chez des populations particulières de patients. L'indication approuvée couvre le « traitement des personnes diabétiques ayant besoin d'insuline » (voir la section Indications et utilisation clinique) sans égard à l'âge, au sexe ou à l'origine ethnique des patients.

La posologie est déterminée par le médecin en fonction des besoins de chaque patient. Une altération des fonctions rénale ou hépatique peut toutefois réduire les besoins en insuline.

Pharmacologie détaillée

Pharmacologie animale

Le médicament biologique de référence, Novolin[®] ge, une insuline biosynthétique humaine, a été testé avec plusieurs modèles pharmacologiques pour exclure les effets indésirables différents de ceux susceptibles d'apparaître avec Novolin[®], une insuline semi-synthétique (ss) humaine. Dans une série de tests similaires, Novolin[®] (ss) a été comparé à une insuline porcine de pureté équivalente, à raison de doses allant jusqu'à 50 U/kg. Le tableau qui suit présente les systèmes cibles sur lesquels ont porté les deux comparaisons pour les différents modèles :

Tableau 2 : Modèles pharmacologiques animaux utilisés pour exclure les effets indésirables de Novolin[®] ge différents de ceux susceptibles d'apparaître avec Novolin[®] (ss)

Système cible	Modèle pharmacologique		Effets secondaires observés (Oui/Non)	
			Novolin [®] ge comparé à Novolin [®] (ss)	Novolin [®] (ss) comparé à une insuline porcine
1. Système nerveux central	Souris	Ataxie (animex et rotarod) et potentialisation de la nacrose	Oui	Oui
2. Système nerveux autonome	Chat	Transmission ganglionnaire	Non	Non
3. Transmission neuromusculaire	Rat	Nerf tibial-muscle gastrocnémien (préparation)	Non	Non
4. Système cardiovasculaire	Chat	Hémodynamique générale, respiration et ECG	Non	Non
	Rat (conscient)	Tension artérielle	Non	Non
5. Reins	Rat	Diurèse et antidiurèse	Non	Oui
6. Foie	Porc	Épreuve à la	Non	Non

		bromesulfonephtaléine		
7. Glycémie	Rat	Effets sur le diabète induit par la streptozocine	Oui	Oui
8. Préparations de muscle lisse isolé	Cochon d'Inde	Stimulation de l'iléon (acétylcholine, histamine, sérotonine et nicotine)	Non	Non
	Cochon d'Inde	Stimulation du canal déférent à la noradrénaline (concentration des insulines : 50 U/l)	Non	Non

Des effets ont été observés pour deux des tests (1 et 7) visant à comparer Novolin[®]ge et Novolin[®] (ss). Des effets ont également été notés dans le test 5 comparant Novolin[®] (ss) et l'insuline porcine, en plus des tests 1 et 7. Ces effets s'expliquent peut-être par la dose administrée et par de légères différences dans le protocole expérimental. Dans tous les cas, ces effets ont été les mêmes pour les deux préparations d'insuline comparées. D'autres tests n'ont révélé aucun effet avec les préparations d'insuline. L'immunogénicité de Novolin[®]ge a été comparée à celle de Novolin[®] (ss). L'immunisation chez les lapins a été réalisée au moyen d'injections de 20 UI dans un adjuvant incomplet de Freund. Aucune différence significative sur le plan statistique n'a été signalée entre l'immunogénicité de Novolin[®]ge et celle de Novolin[®] (ss).

Pharmacologie humaine

Owens a comparé la biodisponibilité de l'insuline semi-synthétique Novolin-Toronto[®] à celle de Novolin[®]ge Toronto après une injection sous-cutanée chez 10 hommes volontaires en bonne santé. L'étude a été menée avec des préparations d'insuline de 40 et 100 unités. Les sujets ont participé à quatre journées d'étude, avec une période d'environ une semaine entre chaque journée. Ils ont reçu, selon un ordre aléatoire, 0,1 UI/kg de poids corporel des préparations suivantes : Novolin[®]ge Toronto à 40 UI/mL, Novolin[®]ge Toronto à 100 UI/mL et les préparations d'insuline Novolin[®] (ss) équivalentes. Une période de jeûne de 10 heures a précédé chaque journée d'étude. Seuls les résultats obtenus pour les doses de 100 unités ont été pris en compte. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les profils d'insuline et de glycémie plasmatiques des deux préparations d'insuline à la suite des injections sous-cutanées; les concentrations de glucose et d'insuline immunoréactive étaient pratiquement les mêmes. Par ailleurs, tous les sujets ont bien toléré les deux préparations, et aucun effet indésirable n'a été signalé.

Tableau 3 : Modèle pharmacologique humain utilisé pour exclure les effets indésirables de Novolin[®]ge différents de ceux susceptibles d'apparaître avec Novolin[®] (ss)

Système cible	Modèle pharmacologique	Effets secondaires observés (Oui/Non)	
		Novolin [®] ge comparé à Novolin [®] (ss)	Novolin [®] (ss) comparé à une insuline porcine

Thrombocytes	Humain	Agrégation <i>in vitro</i> (concentrations jusqu'à 7,3 U/mL)	Non	Non
--------------	--------	--	-----	-----

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver Myxredlin au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) dans son emballage d'origine pour la protéger de la lumière. Ne pas l'utiliser après la date de péremption imprimée sur la boîte et l'étiquette du contenant.

Au besoin, Myxredlin peut être retiré de la boîte d'origine et conservé à température ambiante jusqu'à 25 °C pendant une période maximale de 25 jours, mais sans dépasser la date de péremption initiale. Une fois conservé à température ambiante, ne pas remettre le produit au réfrigérateur. Jeter Myxredlin conformément aux exigences locales après 25 jours en cas d'entreposage à la température ambiante.

Ne pas congeler et ne pas utiliser Myxredlin si elle a été congelée (voir la section INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION).

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

À usage unique seulement. Le produit doit être utilisé immédiatement après l'insertion du dispositif de perfusion dans la poche.

Les préparations d'insuline qui ont été congelées ne doivent pas être utilisées.

Les solutions d'insuline ne doivent pas être utilisées si elles ne sont pas limpides et incolores.

Ne pas utiliser Myxredlin si des particules ou une coloration sont observées.

Ne pas utiliser si la poche de perfusion est endommagée. En cas de fuite, jeter conformément aux exigences locales.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

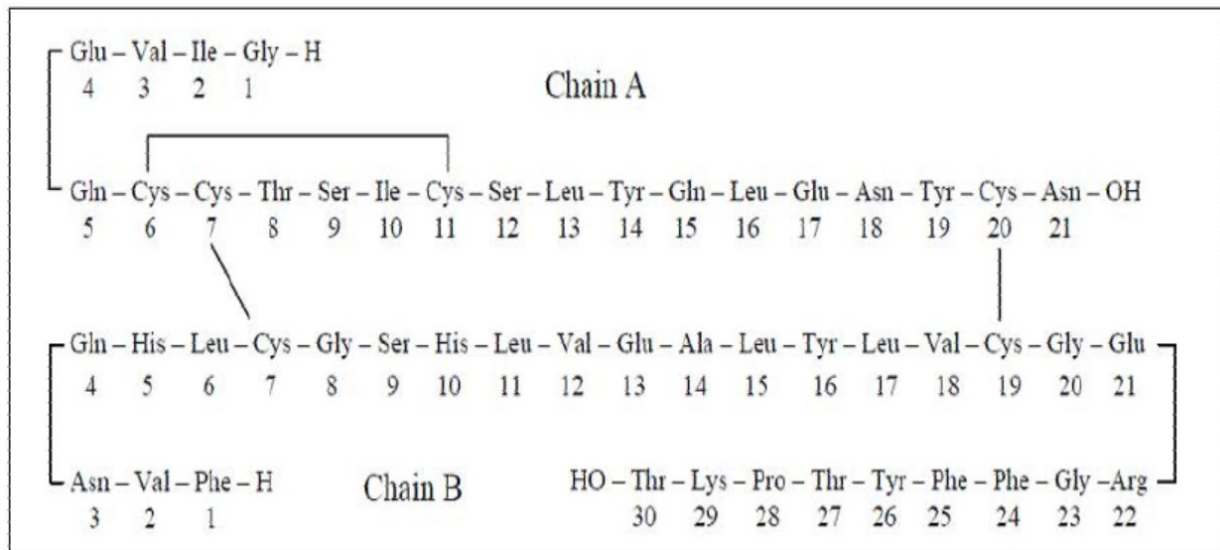
Nom propre : insuline humaine

Nom chimique : à confirmer

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₅₇ H₃₈₃ N₆₅ O₇₇ S₆, environ 5 808 daltons

Formule de structure :

Figure 1. Insuline humaine – structure moléculaire.



Description :

Myxredlin pour administration intraveineuse est une solution stérile, sans agent de conservation, apyrogène, claire, aqueuse et incolore fournie dans un contenant GALAXY à dose unique de 100 mL. Il contient 100 unités d'insuline humaine ordinaire dans 100 millilitres de chlorure de sodium injectable à 0,9 %. Chaque millilitre de solution contient une unité d'Insuline humaine, USP; 0,412 mg de phosphate de sodium dibasique anhydre, USP; 0,290 mg de phosphate de sodium monobasique monohydraté, USP; 9.0 mg de chlorure de sodium, USP; et eau pour injection, USP. La plage de pH va de 6,5 à 7,2.

Norme pharmaceutique :

Étalon de référence d'Insuline humaine, USP.

Caractéristiques du produit

Insuline humaine est une hormone polypeptidique et est produite par la technologie de l'ADN recombinant, utilisant *Pichia pastoris* (une levure) comme organisme de production. Durant la fermentation, cet organisme sécrète un précurseur de l'insuline à une seule

chaîne peptidique, directement dans le milieu de croissance. Le précurseur de l'insuline est ensuite converti en insuline humaine, puis purifié à un degré élevé.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Les études cliniques qui ont servi à appuyer la similarité entre Myxredlin et le médicament biologique de référence comprenaient une étude comparative de biodisponibilité à double insu et à répartition aléatoire menée chez des sujets de sexe masculin adultes en bonne santé.

L'étude CEL-HI-203 a été menée avec Myxredlin et Actrapid (provenant de l'UE), lesquels ont été considérés comme un substitut approprié du médicament biologique de référence canadien, Novolin ge Toronto.

Tableau 4 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe
CEL-HI-203	Étude de phase 1, à double insu, avec répartition aléatoire, à deux traitements, à deux périodes, croisée à deux permutations, avec clamp euglycémique	1,0 mU/kg/min, Voie intraveineuse, 6 heures (dose totale de 0,36 UI/kg)	Volontaires en bonne santé normaux; 60 randomisés et 54 ensembles pharmacocinétique/pharmacodynamique	33,4 ans (19-50 ans)	Mâle

14.2 Résultats de l'étude

Voir la section 14.3 Études de biodisponibilité comparatives.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Tableau 5 - Étude CEL-HI-203 – Analyse statistique des principaux paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques				
À partir des données mesurées				
Moyenne géométrique				
Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test¹ (N=54)	Reference² (N=54)	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC _{INS-SS 300-360 min} ⁴ (min*pmol/L)	21002,74 21436,48 (20,39)	20328,07 20798,06 (21,95)	103,3	100,23-106,50 ³
C _{max} INS 300-360 min ⁴ (pmol/L)	390,16 399,13 (21,41)	372,35 380,20 (20,77)	105	101,8-107,9 ³
ASC _{GIR-SS 300-360 min} ⁶ (mg)	45855,42 47670,15 (29,48)	44872,15 46722,72 (30,90)	102,0	96,60-107,45 ⁴
GIR _{max-SS 300-360 min} ⁶ (mg/min)	941,53 971,11 (26,36)	922,93 947,28 (23,95)	102,5	97,23-107,80 ⁴
¹ Myxredlin (insuline humaine dans du chlorure de sodium injectable à 0,9 %) de Corporation Baxter ² Actrapid (insuline humaine) (provenant de l'UE) par Novo Nordisk Limited (comme substitut approprié du médicament biologique de référence, Novolin GE Toronto de Novo Nordisk Canada Inc.) ³ Intervalle de confiance à 90 % ⁴ Intervalle de confiance à 95 % Abréviations : ASC _{INS-SS 300-360 min} = aire sous la courbe de la concentration d'insuline en fonction du temps à l'état d'équilibre mesurée de 300 à 360 minutes, C _{max} INS-SS 300-360 min = concentration maximale mesurée à l'état d'équilibre de 300 à 360 minutes, ASC _{GIR-SS, 300-360 min} = aire sous la courbe du débit de perfusion du glucose à l'état d'équilibre mesurée de 300 à 360 minutes, GIR _{max-SS 300-360 min} = débit maximal de perfusion du glucose mesurée à l'état d'équilibre de 300 à 360 minutes,				

14.5 Essais cliniques – médicament biologique de référence

Aucun essai clinique n'a été réalisé sur l'insuline humaine depuis 2002.

Données démographiques et conception de l'essai

Les études cliniques ont été conçues non seulement pour comparer l'innocuité et l'efficacité des insulines Novolin[®]ge et Novolin[®] (ss), mais aussi pour dépister la formation d'anticorps dirigés contre *S. cerevisiae*. Afin d'y parvenir, une technique ELISA très sensible a été mise au point. L'évaluation du sérum de 216 volontaires en bonne santé sans antécédent d'atopie a été utilisée pour établir un intervalle de référence des anticorps anti-levure et pour servir d'élément de comparaison avec les échantillons obtenus lors des essais cliniques avec Novolin[®]ge.

Quatorze études cliniques sur l'innocuité et l'efficacité de Novolin[®]ge ont été menées. La durée de toutes les études était de 12 mois. Au total, 396 patients diabétiques, tous traités auparavant avec Novolin[®] (ss), ont terminé leur étude respective. L'une de ces études était non contrôlée et séquentielle. Douze études ouvertes, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles ont comparé de façon asymétrique Novolin[®]ge et les préparations Novolin[®] (ss) correspondantes à partir d'un protocole similaire. Une étude multicentrique, à double insu, à répartition aléatoire et avec groupes parallèles a comparé de façon asymétrique Novolin[®]ge et les préparations Novolin[®] (ss) correspondantes.

L'innocuité et l'efficacité d'un ensemble de préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge Toronto et Novolin[®]ge NPH ont été comparées à celles de mélanges individuels d'insuline biosynthétique humaine produits par Eli Lilly dans une étude croisée de 12 semaines, menée auprès de 38 personnes diabétiques ayant besoin d'insuline. Le contrôle métabolique (indiqué par le taux d'HbA1c), les profils de glycémie en 8 points (suivi en laboratoire ou à la maison), la glycémie à jeun, la fréquence et la gravité des épisodes d'hypoglycémie ainsi que les symptômes ont été enregistrés à des intervalles prédéterminés.

Résultats de l'étude

Aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes en ce qui a trait aux profils moyens de glycémie en 8 points (suivi en laboratoire ou à la maison), à la glycémie à jeun ou à la fréquence des épisodes d'hypoglycémie aux semaines 6 et 12 (permutation et fin). La régulation métabolique, indiquée par le taux d'HbA1c, est demeurée la même dans les deux groupes, indépendamment de l'ordre des traitements, et aucune différence significative n'a été observée entre les deux groupes aux semaines 6 et 12.

Deux études menées auprès de 12 volontaires en bonne santé ont permis d'évaluer la bioéquivalence de quatre préparations d'insuline prémélangée Novolin[®]ge et de mélanges frais de Novolin[®]ge Toronto et de Novolin[®]ge NPH aux proportions similaires. Dans chacune de ces études, les concentrations sériques d'insuline immunoréactive, de peptide C et de glucose ont été comparées après une injection sous-cutanée de 12 unités d'insuline, selon un modèle croisé à 4 permutations réalisé avec répartition aléatoire. On a conclu que la bioéquivalence existait entre les quatre préparations de Novolin[®]ge prémélangées et les mélanges comparables de Novolin[®]ge Toronto et de Novolin[®]ge NPH, selon le T_{max} , la C_{max} et l'ASC.

Lors de ces deux études, certains patients ont connu des épisodes d'hypoglycémie après l'injection d'insuline, notamment dans l'étude portant sur Novolin^{ge} 40/60 et Novolin^{ge} 50/50. Toutefois, aucune différence n'a été notée en ce sens entre les insulines prémélangées et les mélanges frais. Il ne s'agissait pas d'une surprise étant donné la proportion d'insuline normale administrée et le fait que les sujets étaient à jeun.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

16.1 Pharmacologie et toxicologie non cliniques comparatives

La comparabilité pharmacodynamique et toxicologique non clinique entre la Myxredlin et le médicament biologique de référence (Actrapid-EU et/ou Novolin R-US) a été étudiée dans le cadre d'études *in vitro* et *in vivo*. Actrapid-EU (comparable à Novolin R-US) était un substitut approprié pour le médicament biologique de référence canadien, Novolin ^{ge} Toronto.

16.1.1 Pharmacodynamique comparative non clinique

Études *in vitro*

L'ensemble des données pharmacodynamiques non cliniques avec Myxredlin a étudié les aspects suivants par rapport à Actrapid-EU :

- La liaison comparative aux récepteurs sur les deux récepteurs de l'insuline humaine (IR-A et IR-B), y compris la cinétique activée et désactivée.
 - Études de liaison à l'insuline par résonance plasmonique de surface (SPR; formes longue et courte)
- Activité biologique traitant de l'autophosphorylation des récepteurs et de l'activité métabolique de l'insuline :
 - Phosphorylation des récepteurs de l'insuline (IR-A et IR-B)
 - Adipogenèse
 - Inhibition de la lipolyse
 - Captage du glucose
- Effets médiés par la réactivité du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1) avec l'insuline :
 - Test de liaison aux récepteurs IGF-1
 - Activité mitogène

Dans l'ensemble, l'évaluation *in vitro* de la pharmacodynamique de Myxredlin a montré que les profils de liaison aux récepteurs de l'insuline (IR-A et IR-B) et au récepteur du facteur de croissance analogue à l'insuline 1 (IGF-1), l'activité biologique (adipogenèse, inhibition de la lipolyse et de l'absorption du glucose) et l'activité mitogène étaient similaires à ceux du médicament biologique de référence.

16.1.2 Toxicologie comparative

Une étude comparative de toxicologie chez le rat en perfusion intraveineuse continue de 14 jours (incluant une analyse toxicocinétique) a été menée avec Myxredlin contenant jusqu'à 10 % de substances désamidées liées à l'insuline et le médicament biologique de référence (Novolin R-US, Insulin Human 100 U/mL).

Les rats auxquels on a administré du Myxredlin contenant jusqu'à 10 % de substances désamidées liées à l'insuline n'ont pas présenté de résultats toxicologiques particuliers par rapport aux rats auxquels on a administré le médicament biologique de référence.

16.2 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE – Produits biologiques de référence

Toxicité animale

Tableau 6 : Détails des études de toxicité animale

	Espèces animales			
	Souris et rats	Rats	Lapins	Beagles
Objectif	Comparer l'insuline biosynthétique humaine à l'insuline semi-synthétique humaine	Comparer l'insuline biosynthétique humaine à l'insuline semi-synthétique humaine		Injection de 3,0 U/kg/jour sur une période de 13 semaines
Voie d'administration	Sous-cutanée	Sous-cutanée	Injection intermusculaire	Injection sous-cutanée
Régime posologique	Urgent	4 semaines		Période de 13 semaines
Résultats	Aucune différence n'a été observée entre l'insuline biosynthétique humaine et l'insuline semi-synthétique humaine.	Aucune différence n'a été observée entre l'insuline biosynthétique humaine et l'insuline semi-synthétique humaine.		Aucun signe de toxicité.

L'irritation locale chez les lapins après une injection intermusculaire d'insuline biosynthétique humaine était semblable à celle causée par une solution saline isotonique.

Il a été démontré que l'insuline biosynthétique humaine est exempte de substance pyrogène.

Cancérogénicité

Les données précliniques découlant des études traditionnelles sur le potentiel cancérogène ont révélé que l'insuline biosynthétique humaine ne présente aucun danger particulier pour l'humain.

Mutagénicité

Selon les résultats d'une série de tests sensibles conçus pour évaluer l'activité mutagène, l'insuline biosynthétique humaine s'est avérée non mutagène. Les données précliniques découlant des études traditionnelles sur la génotoxicité ont révélé que l'insuline biosynthétique humaine ne présente aucun danger particulier pour l'humain.

17 MONOGRAPHIE DE PRODUIT DE SOUTIEN

1– Novolin[®] ge (insuline biosynthétique humaine), solution et suspension injectables, numéro de contrôle de la présentation : 251302, monographie de produit, Novo Nordisk Canada. (12 août 2021).

RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

MYXREDLIN

Insuline Humaine dans du Chlorure de Sodium à 0,9 % Injectable

Solution stérile pour perfusion intraveineuse

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Myxredlin**. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **Myxredlin**.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit et ne doit pas être administré à d'autres personnes. Il pourrait leur nuire, même si les symptômes qu'elles présentent sont les mêmes que les vôtres.

Si les effets secondaires s'aggravent ou si vous présentez d'autres effets secondaires que ceux énumérés dans ce feuillet, veuillez en informer votre médecin, votre personnel infirmier éducateur en diabète ou votre pharmacien. Si vous éprouvez de la difficulté à lire ce feuillet, demandez à un membre de votre famille ou à un ami de vous aider.

Myxredlin est un médicament biologique biosimilaire (biosimilaire) au médicament biologique de référence **Novolin[®] ge Toronto**. Un biosimilaire est autorisé en fonction de sa similarité avec un médicament biologique de référence dont la vente a déjà été autorisée.

Mises en garde et précautions importantes

- L'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent de l'insuline, y compris Myxredlin.
- Une réaction hypoglycémique ou hyperglycémique qui n'est pas prise en charge peut entraîner un évanouissement, un coma et même la mort.
- Il est recommandé à tous les patients diabétiques de surveiller leur glycémie.
- Tout changement d'insuline doit être effectué avec prudence et uniquement sous surveillance médicale. Il est possible que la dose ait besoin d'être ajustée.
- Myxredlin ne doit pas être utilisée si elle n'est pas limpide et incolore.

Pour quoi Myxredlin est-elle utilisée?

- Pour le traitement des patients atteints de diabète sucré qui ont besoin d'insuline pour maîtriser l'hyperglycémie (un taux élevé de sucre dans le sang).
- Myxredlin, administrée par voie intraveineuse, peut être utilisée pour le traitement des urgences, comme le précoma et le coma diabétique, et chez les diabétiques qui doivent subir une intervention chirurgicale.

Comment Myxredlin agit-elle?

Myxredlin est une insuline humaine utilisée pour traiter le diabète.

Quels sont les ingrédients dans Myxredlin?

Ingrédients médicinaux : l'ingrédient actif est l'insuline humaine, produite par des méthodes sur l'ADN recombiné à l'aide d'une levure (*Pichia pastoris*), suivie par des processus de purification uniques. L'insuline humaine est structurellement identique à l'insuline humaine naturelle.

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, eau pour injection, phosphate de sodium dibasique anhydre et phosphate de sodium monobasique monohydraté.

Myxredlin est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Myxredlin est présentée comme une solution pour perfusion prête à l'emploi dans des poches de plastique de 100 mL. Chaque mL contient 1 UI d'insuline humaine.

Ne prenez pas Myxredlin si :

- Vous sentez venir une réaction hypoglycémique (taux de sucre trop bas) (voir la section « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Myxredlin? ») pour en savoir plus sur l'hypoglycémie.
- Vous êtes allergique (hypersensible) à l'insuline biosynthétique humaine, au métacrésol ou à tout autre ingrédient que contient cette insuline. Faites attention aux signes de réaction allergique (voir la section « Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Myxredlin? »).
- L'insuline n'a pas été conservée correctement ou a été congelée (voir la section « Comment conserver Myxredlin? »).
- L'insuline n'a pas une apparence limpide et incolore.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Myxredlin N, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- Vous éprouvez des problèmes aux reins, au foie, aux glandes surrénales, à la glande thyroïde ou à l'hypophyse. Votre médecin pourrait décider de modifier votre dose d'insuline.
- Vous consommez de l'alcool (y compris du vin et de la bière) auquel cas vous devez porter attention aux signes, car vos besoins en insuline pourraient changer en raison de la hausse ou de la baisse de votre glycémie.
- Vous avez une infection, faites de la fièvre ou avez subi une intervention chirurgicale, car vous pourriez avoir besoin de plus d'insuline que d'habitude.
- Vous avez la diarrhée, êtes pris de vomissements ou mangez moins que d'habitude, car vous pourriez avoir besoin de moins d'insuline que d'habitude.
- Vous faites plus d'exercice que d'habitude ou voulez changer votre alimentation.
- Vous êtes malade, auquel cas vous devez continuer à prendre votre insuline. Vos besoins en insuline pourraient toutefois changer.
- Vous partez à l'étranger : les voyages vers des destinations qui se situent dans un autre

fuseau horaire peuvent avoir une incidence sur vos besoins en insuline et sur le moment où vous devez effectuer vos injections. Consultez votre médecin si vous prévoyez un tel voyage.

- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez. Consultez votre médecin si tel est votre cas pour obtenir des conseils.
- Vous conduisez un véhicule ou utilisez des outils ou de la machinerie, auxquels cas vous devez porter attention aux symptômes d'une hypoglycémie. Pendant une réaction hypoglycémique, votre capacité de vous concentrer et de réagir est réduite. N'oubliez pas cette mise en garde dans toutes les situations qui pourraient représenter un risque pour vous ou les autres, par exemple la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Évitez ces activités si les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie se manifestent.

Discutez avec votre médecin pour savoir si vous devriez cesser de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines, en particulier si vous présentez fréquemment des réactions hypoglycémiques ou avez de la difficulté à en reconnaître les symptômes.

Les thiazolidinédiones (classe d'antidiabétiques oraux) prises en association avec de l'insuline peuvent augmenter le risque d'insuffisance cardiaque et d'œdème. Avisez votre médecin le plus tôt possible si vous présentez une enflure localisée (œdème) ou des signes d'une insuffisance cardiaque, comme un essoufflement.

L'hypokaliémie (un taux de potassium trop bas) est l'un des effets secondaires possibles de toutes les insulines. Votre risque d'hypokaliémie est plus marqué si vous prenez des médicaments qui font baisser le taux de potassium ou si vous perdez du potassium d'une autre façon, par exemple lors d'une diarrhée.

Autres mises en garde à connaître :

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait chuter (hypoglycémie)

- Autres médicaments pour le traitement du diabète
- Inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) (utilisés pour le traitement de la dépression)
- Bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension)
- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) (utilisés pour traiter certains problèmes cardiaques ou l'hypertension)
- Salicylés (utilisés pour soulager la douleur et faire baisser la fièvre)
- Stéroïdes anabolisants (comme la testostérone)
- Sulfamides (utilisés pour traiter les infections)

Si vous prenez l'un des médicaments suivants, votre glycémie pourrait augmenter (hyperglycémie)

- Contraceptifs oraux (la pilule)
- Diurétiques thiazidiques (utilisés pour traiter l'hypertension ou la rétention d'eau excessive)
- Glucocorticoïdes (notamment la cortisone utilisée pour réduire l'inflammation)
- Hormones thyroïdiennes (utilisées pour traiter les troubles de la thyroïde)
- Substances sympathomimétiques (notamment l'épinéphrine [adrénaline] ou le salbutamol et la terbutaline utilisés pour traiter l'asthme)
- Hormone de croissance (médicament stimulant la croissance squelettique et somatique, et

- exerçant une grande influence sur les processus métaboliques du corps)
- Danazol (médicament agissant sur l'ovulation)

L'octréotide et le lanréotide (utilisés pour le traitement de l'acromégalie, un trouble hormonal rare qui se manifeste généralement chez les adultes d'âge moyen et qui est causé par la production excessive de l'hormone de croissance par l'hypophyse) peuvent faire augmenter ou diminuer votre glycémie.

Les bêta-bloquants (utilisés pour traiter l'hypertension) peuvent affaiblir ou supprimer les symptômes avant-coureurs qui vous aident à reconnaître une hypoglycémie.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec Myxredlin :

Certains médicaments ont un effet sur la façon dont le glucose agit dans votre organisme et peuvent influencer vos besoins en insuline. Vous trouverez ci-dessous la liste des médicaments les plus susceptibles d'avoir un effet sur votre insulinothérapie. Avisez votre médecin, votre personnel infirmier éducateur en diabète ou votre pharmacien des médicaments que vous prenez ou que vous avez pris récemment, y compris les médicaments en vente libre. En particulier, vous devez avertir votre médecin si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessous qui ont un effet sur votre glycémie.

Changements cutanés au point d'injection

On doit faire la rotation du point d'injection pour contribuer à prévenir les changements au tissu adipeux sous-cutané, comme un épaissement cutané, un rétrécissement cutané ou des bosses sous-cutanées. L'insuline pourrait ne pas être très efficace si vous injectez le médicament dans une région qui présente des bosses, un amincissement ou un épaissement (voir la section « Comment prendre Myxredlin »). Prévenez votre professionnel de la santé si vous remarquez des changements cutanés au point d'injection. Prévenez votre professionnel de la santé si vous injectez actuellement le produit dans ces régions touchées avant de commencer à faire l'injection dans une autre région. Un changement soudain de région peut entraîner une hypoglycémie. Votre professionnel de la santé pourrait vous demander de surveiller votre glycémie plus étroitement et de modifier votre dose d'insuline ou d'autres médicaments antidiabétiques.

Comment prendre Myxredlin :

Ce médicament est administré par des médecins ou des infirmières dans un établissement de soins de santé. Il est administré par perfusion intraveineuse, par injection dans une veine.

Le médecin décide du nombre d'unités à administrer et de la durée, selon vos besoins médicaux.

Causes d'une hyperglycémie

Vous êtes en état d'hyperglycémie lorsque votre glycémie devient trop élevée.

Cela pourrait se produire :

- Si vous oubliez de prendre votre insuline.
- Si, à maintes reprises, vous prenez des doses insuffisantes d'insuline.

- Si vous mangez plus que d'habitude.
- Si vous faites moins d'exercice que d'habitude.

Les symptômes avant-coureurs apparaissent de façon graduelle. Voici quelques-uns de ces symptômes : augmentation de la fréquence d'évacuation des urines, sensation de soif, perte d'appétit, sensation de malaise (nausées ou vomissements), somnolence ou fatigue, peau rouge et sèche, bouche sèche et haleine fruitée (odeur d'acétone).

Ils peuvent indiquer la présence d'une affection très grave appelée acidocétose diabétique. Si celle-ci n'est pas traitée, elle peut provoquer un coma diabétique et la mort.

Surdosage :

Causes d'une hypoglycémie

Vous êtes en état d'hypoglycémie lorsque votre glycémie devient trop faible.

Cela pourrait se produire :

- Si vous prenez trop d'insuline.
- Si vous ne mangez pas suffisamment ou si vous sautez un repas.
- Si vous faites plus d'exercice que d'habitude.

Les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie peuvent survenir soudainement et comprendre les suivants : sueurs froides, peau pâle et froide au toucher, maux de tête, rythme cardiaque accéléré, nausées, faim excessive, troubles temporaires de la vision, somnolence, fatigue et faiblesse inhabituelles, nervosité ou tremblements, sentiment d'angoisse, confusion et difficulté à concentrer.

Si vous présentez l'un ou l'autre de ces symptômes, ingérez quelques comprimés de glucose ou une collation riche en sucre (bonbons, biscuits, jus de fruits), puis reposez-vous. Ne prenez aucune insuline si les symptômes avant-coureurs d'une hypoglycémie se manifestent. Par précaution, ayez toujours avec vous des comprimés de glucose, des bonbons, des biscuits ou du jus de fruits.

Informez votre famille, vos amis et vos collègues immédiats de ce qu'ils doivent faire si vous perdez connaissance, c'est-à-dire vous tourner sur le côté et demander immédiatement une assistance médicale. Ils ne doivent pas vous donner à manger ni à boire; vous risqueriez de vous étouffer.

Utilisation de glucagon

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si une personne, à qui on a expliqué la façon de procéder, vous administre une injection de glucagon. Si vous recevez une injection de glucagon, vous devrez prendre du glucose ou une collation riche en sucre dès que vous reprendrez connaissance. Si vous ne réagissez pas à l'administration de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital. Communiquez avec votre médecin ou le service d'urgence d'un hôpital après avoir reçu une injection de glucagon afin de déterminer la cause de cette hypoglycémie et d'éviter que cela ne se reproduise.

- Si une hypoglycémie grave n'est pas traitée, elle peut provoquer des lésions cérébrales (temporaires ou permanentes) et même la mort.

- Si une hypoglycémie vous fait perdre connaissance, ou si vous présentez souvent des épisodes d'hypoglycémie, parlez-en à votre médecin. Vous devrez peut-être modifier vos doses d'insuline et les heures auxquelles vous les prenez, la quantité de nourriture que vous ingérez ou la quantité d'exercices que vous faites.

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de Myxredlin, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Myxredlin?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Myxredlin. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Comme tous les médicaments, Myxredlin peut causer des effets secondaires, mais pas chez tous les patients. Myxredlin peut causer une glycémie trop basse (hypoglycémie). Lisez les conseils dans la section « Comment prendre Myxredlin ».

Effets secondaires signalés peu fréquemment

(1 à 10 utilisateurs sur 1 000)

Signes d'allergie

De l'urticaire et des éruptions cutanées peuvent apparaître.

Consultez immédiatement un professionnel de la santé

- Si les signes d'allergie ci-dessus apparaissent; ou
- Si vous vous sentez mal de façon soudaine et éprouvez les symptômes suivants : sueurs, malaise (vomissements), difficulté à respirer, rythme cardiaque accéléré, étourdissements.

Vous pourriez être victime d'une réaction allergique très rare et très grave à Myxredlin ou à l'un de ses ingrédients (appelée réaction allergique systémique). Consultez également la mise en garde dans la section « Ne prenez pas Myxredlin si ».

Troubles de la vue

Au début de votre insulinothérapie, il est possible que vous éprouviez des troubles de la vue, mais ils sont habituellement passagers.

Enflure des articulations

L'instauration de l'insulinothérapie peut entraîner une rétention d'eau qui se traduit par une enflure au niveau des chevilles et d'autres articulations. Ce problème disparaît rapidement.

Neuropathie douloureuse (douleur reliée aux nerfs)

Si votre glycémie s'améliore très rapidement, vous pourriez éprouver une sensation de brûlure, de fourmillement ou de choc électrique. Cet état est appelé neuropathie douloureuse aiguë et est habituellement passager. S'il persiste, consultez votre médecin.

Effets secondaires signalés très rarement

(moins de 1 utilisateur sur 10 000)

Rétinopathie diabétique (modifications du fond de l'œil)

Si vous êtes atteint de rétinopathie diabétique et que vos taux de glycémie s'améliorent très rapidement, la maladie pourrait s'aggraver. Discutez-en avec votre médecin.

Si l'un des effets secondaires devient grave ou si vous remarquez un quelconque effet secondaire, y compris ceux qui ne sont pas énumérés dans ce dépliant, veuillez en informer votre médecin, le personnel infirmier éducateur en diabète ou votre pharmacien.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement.
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
PEU COURANT (de 1 à 10 utilisateurs sur 1 000)			
Signes d'allergie : urticaire et éruption cutanée		✓	✓
Troubles de la vue	✓		
Changements au point d'injection (lipodystrophie)		✓	
Enflure des articulations	✓		
Neuropathie douloureuse (douleur reliée aux nerfs)		✓	✓
RARE (moins de 1 utilisateur sur 10 000)			
Rétinopathie diabétique (modifications du fond de l'œil)		✓	✓
INCONNU			
Amyloïdose cutanée : bosses sous la peau		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de Santé Canada en :

Visitant le site Web relatif à la déclaration des effets secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur la manière de faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopie; ou
Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption, qui est indiquée sur la poche de perfusion et les étiquettes de carton après « EXP ». La date de péremption correspond au dernier jour du mois.

Avant l'ouverture, entreposez la poche de perfusion dans une boîte en carton entre 2 et 8 °C. Au besoin, la poche de perfusion peut être retiré de la boîte d'origine et conservé à température ambiante (jusqu'à 25 °C) pendant une période maximale de 25 jours, mais sans dépasser la date de péremption initiale.

Après l'ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement. Toute solution inutilisée doit être mise au rebut conformément aux exigences locales.

N'utilisez pas ce produit médicinal si vous remarquez que la solution n'est pas limpide et incolore.

N'utilisez pas ce produit si la poche de perfusion est endommagée. En cas de fuite, jeter conformément aux exigences locales.

N'utilisez pas ce produit médicinal s'il a été congelé.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de Myxredlin :

- Contactez votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé et qui renferme également les Renseignements pour le patient sur le médicament en visitant le site Web de Santé Canada : (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), en visitant le site Web du fabricant (www.baxter.ca) ou en composant le 1 800 719-9955.

Le présent dépliant a été rédigé par Corporation Baxter, Mississauga (Ontario), Canada, L5N 0C2

Date de l'autorisation initiale : 03 Août 2022