

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ryzodeg 100 единици/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

1 ml разтвор съдържа 100 единици инсулин деглудек/инсулин аспарт\* в съотношение 70/30 (еквивалентно на 2,56 mg инсулин деглудек и 1,05 mg инсулин аспарт).

Една предварително напълнена писалка съдържа 300 единици инсулин деглудек/инсулин аспарт в 3 ml разтвор.

\*Произведен в *Saccharomyces cerevisiae* по рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Инжекционен разтвор. (FlexTouch).

Бистър, безцветен, неутрален разтвор.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Лечение на захарен диабет при възрастни.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

#### Дозировка

Ryzodeg е разтворим инсулинов продукт, който се състои от базалния инсулин деглудек и бързодействащия прандиален инсулин аспарт.

Ryzodeg може да се прилага един или два пъти дневно с основното/те хранене/ния. Когато е необходимо, пациентът може да промени часа на прилагане, стига Ryzodeg да се приема с най-обилното хранене, когато се взема веднъж дневно.

Активността на инсулиновите аналози, включително инсулин Ryzodeg, се изразява в единици (U). Една (1) единица (U) Ryzodeg отговаря на 1 международна единица (IU) човешки инсулин, на 1 единица инсулин гларжин, на 1 единица инсулин детемир и на 1 единица бифазен инсулин аспарт.

При пациенти със захарен диабет тип 2 Ryzodeg може да се прилага самостоятелно, в комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти, както и в комбинация с болус инсулин (вж. точка 5.1).

При захарен диабет тип 1 Ryzodeg трябва да се комбинира с кратко/бързодействащ инсулин при останалите храненияя.

Ryzodeg трябва да се дозира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента. Препоръчва се корекции на дозата да се правят преди всичко въз основа на измерванията на плазмената глюкоза на гладно.

Както при всички инсулинови продукти, може да е необходимо коригиране на дозата, ако пациентите повишат физическата си активност, променят обичайната си диета или при съпътстващо заболяване.

#### Гъвкавост по отношение на времето на прилагане

Ryzodeg позволява гъвкавост относно времето на прилагане на инсулин, стига той да се дозира с основното/те хранене/ния.

Ако пропусне доза Ryzodeg, пациентът може да приеме следващата доза със следващото основно хранене за деня и след това да възобнови обичайната си схема на прилагане. Пациентите не трябва да приемат допълнителна доза, за да компенсират пропуснатата такава.

#### Начало

##### *Пациенти със захарен диабет тип 2*

Препоръчителната обща дневна начална доза е 10 единици с храненето/храненията, последвани от корекции на дозата в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

##### *Пациенти със захарен диабет тип 1*

Препоръчителната начална доза Ryzodeg е 60-70% от общата дневна нужда от инсулин. Ryzodeg трябва да се използва веднъж дневно по време на хранене в комбинация с кратко/бързодействащ инсулин при останалите хранения, последвано от индивидуални корекции на дозата.

#### Преминаване от други инсулинови лекарствени продукти

Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата по време на преминаването и през следващите седмици. Може да се наложи коригирането на дозите и времето за прилагане на успоредните бързодействащи или краткодействащи инсулинови продукти или друго съпътстващо антидиабетно лечение.

##### *Пациенти със захарен диабет тип 2*

Пациентите, които преминават от базален или предварително смесен инсулин веднъж дневно, могат да се прехвърлят единица към единица на Ryzodeg веднъж дневно на същата обща инсулинова доза, както общата доза инсулин на предишния инсулин на пациентите.

Пациентите, които преминават от базален или предварително смесен инсулин повече от веднъж дневно, могат да се прехвърлят единица към единица на Ryzodeg два пъти дневно на същата обща инсулинова доза, както общата доза инсулин на предишния на пациентите.

Пациенти, които преминават от базално/болусна инсулинова терапия на Ryzodeg ще трябва да променят дозата си въз основа на индивидуалните нужди. Като цяло пациентите започват със същия брой единици, както базалния инсулин.

##### *Пациенти със захарен диабет тип 1*

Препоръчителната начална доза Ryzodeg е 60-70% от общата дневна нужда от инсулин в комбинация с кратко/бързодействащ инсулин при останалите хранения, последвано от индивидуални корекции на дозата.

#### Специални популации

##### Старческа възраст ( $\geq 65$ годишна възраст)

Ryzodeg може да се използва при пациенти в старческа възраст. Необходимо е да се интензифицира проследяването на глюкозата и дозата на инсулина трябва да се коригира

индивидуално (вж. точка 5.2).

#### Бъбречно и чернодробно увреждане

Ryzodeg може да се използва при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане. Необходимо е интензифицирано проследяване на глюкозата и дозата на инсулина трябва да се коригира индивидуално (вж. точка 5.2).

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ryzodeg при деца и юноши под 18 годишна възраст не са установени. Наличните данни към момента са описани в точка 5.2, но не може да се направи препоръка по отношение на дозировката.

#### Начин на приложение

Ryzodeg е само за подкожно приложение.

Ryzodeg не трябва да се прилага интравенозно, тъй като това може да доведе до тежка хипогликемия.

Ryzodeg не трябва да се прилага интрамускулно, тъй като това може да промени абсорбцията. Ryzodeg не трябва да се прилага в инсулинови инфузионни помпи.

Ryzodeg се прилага подкожно чрез инжектиране в коремната стена, мишницата или бедрото. Местата на инжектиране трябва винаги да се редуват в рамките на една и съща област, с цел намаляване на риска от липодистрофия.

Ryzodeg се предлага в предварително напълнена писалка (FlexTouch), предназначена за употреба с инжекционни игли NovoFine или NovoTwist. Предварително напълнената писалка освобождава 1–80 единици на стъпки от по 1 единица.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Хипогликемия

Пропускане на хранене или непланирана усилена физическа активност могат да доведат до хипогликемия.

Хипогликемия може да възникне, ако инсулиновата доза е твърде висока спрямо нуждата от инсулин. (вж. точки 4.5, 4.8 и 4.9).

Пациенти, чийто гликемичен контрол е съществено подобрен (напр. в резултат на интензифицирана инсулинова терапия), могат да почувстват промяна в своите обичайни предупредителни симптоми на хипогликемия и трябва да бъдат съответно уведомени. Обичайните предупредителни симптоми могат да изчезнат при пациенти с дългогодишен диабет.

Съпътстващо заболяване, особено инфекции и фебрилни състояния, обикновено повишават инсулиновите нужди на пациента. Съпътстващи заболявания на бъбреците, черния дроб или заболявания, засягащи надбъбречните жлези, хипофизата или щитовидната жлеза, могат да наложат промени на инсулиновата доза.

Както и при други базални инсулинови продукти или инсулинови продукти с базален компонент, удълженият ефект на Ryzodeg може да забави възстановяването от хипогликемията.

### Хипергликемия

В ситуации с тежка хипергликемия се препоръчва приложението на бързодействащ инсулин.

Неподходящата доза и/или преустановяване на лечението при пациенти, нуждаещи се от инсулин, могат да доведат до хипергликемия и потенциално до диабетна кетоацидоза. Освен това, съпътстващо заболяване, особено инфекции, може да доведе до хипергликемия и по този начин да повиши инсулиновите нужди.

Обикновено първите симптоми на хипергликемия се появяват постепенно за няколко часа или дни. Те включват жажда, често уриниране, гадене, повръщане, сънливост, зачервена суха кожа, сухота в устата, загуба на апетит, както и дъх с мирис на ацетон. При захарен диабет тип 1, нелекуваните хипергликемични епизоди евентуално могат да доведат до диабетна кетоацидоза, която е потенциално животозастрашаващо състояние.

### Преминаване от други инсулинови лекарствени продукти

Преминаването на пациенти към друг тип, марка или производител на инсулин трябва да става под лекарски контрол и може да доведе до необходимост от промяна на дозата.

### Комбинация на пиоглитазон и инсулинови лекарствени продукти

Докладвани са случаи на сърдечна недостатъчност при употреба на пиоглитазон в комбинация с инсулин, особено при пациенти с рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност. Това трябва да се има предвид, ако се обмисля лечение с комбинация от пиоглитазон и Ryzodeg. При използване на тази комбинация, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, повишаване на теллото и оток. Лечението с пиоглитазон трябва да се прекрати, ако настъпи някакво влошаване на сърдечните симптоми.

### Нарушение на очите

Интензифицирането на инсулиновата терапия с рязко подобрение в гликемичния контрол може да се свърже с временно влошаване на диабетната ретинопатия, докато дългосрочно подобреният гликемичен контрол намалява риска от прогресиране на диабетната ретинопатия.

### Избягване на случайно объркване

Пациентите трябва да бъдат инструктирани винаги да проверяват етикета на инсулина преди всяка инжекция, за да се избегне случайно объркване между Ryzodeg и други инсулинови продукти.

Пациентите трябва визуално да проверяват набраните единици върху брояча на дозата на писалката. Ето защо, изискването за пациенти, които се инжектират самостоятелно, е да могат да разчитат брояча на дозата на писалката. Пациенти, които са слепи или имат увредено зрение, трябва да бъдат инструктирани винаги да получават помощ/съдействие от друг човек, който има добро зрение и е обучен да използва устройството за инсулин.

### Инсулинови антитела

Прилагането на инсулин може да предизвика образуване на инсулинови антитела. В редки случаи наличието на такива инсулинови антитела може да наложи промяна на инсулиновата доза, за да се коригира склонността към хипер- или хипогликемия.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Известно е, че някои лекарствени продукти въздействат върху метаболизма на глюкозата.

#### Следните вещества могат да намалят инсулиновите нужди

Перорални антидиабетни лекарствени продукти, GLP-1 рецепторни агонисти, инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори), бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати, анаболни стероиди и сулфонамиди.

#### Следните вещества могат да увеличат инсулиновите нужди

Перорални контрацептиви, тиазиди, глюкокортикоиди, тиреоидни хормони, симпатикомиметици, растежен хормон и даназол.

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

Октреотид/ланреотид могат да повишат или да понижат инсулиновите нужди.

Алкохолът може да усилва или намали хипогликемичното действие на инсулина.

## **4.6 Фертилитет, бременности и кърмене**

### Бременност

Няма клиничен опит с употребата на Ryzodeg при бременни жени.

Проучванията по отношение на репродукцията при животни не показват никаква разлика между инсулин деглудек и човешкия инсулин относно ембриотоксичност и тератогенност.

По принцип, в хода на бременността и при планиране на бременност, се препоръчва интензифициран контрол на кръвната глюкоза и наблюдаване на бременните жени с диабет. Нуждата от инсулин обикновено намалява през първия триместър и се увеличава впоследствие по време на втория и третия триместър. След раждането инсулиновите нужди обикновено се връщат бързо до стойностите преди бременността.

### Кърмене

Няма клиничен опит с употребата на Ryzodeg по време на кърмене. При плъхове инсулин деглудек се екскретира в млякото; концентрацията в млякото е по-ниска отколкото в плазмата.

Не е известно дали инсулин деглудек/инсулин аспарт се екскретира в кърмата. Не се очакват метаболитни ефекти при кърмението на новородено/бебе.

### Фертилитет

Проучванията по отношение на репродукцията при животни, проведени с инсулин деглудек, не показват никакви неблагоприятни ефекти върху фертилитета.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

В резултат на хипогликемия, способността на пациента да се концентрира и реагира може да се влоши. Това може да представлява риск в ситуации, при които тези способности са от съществено значение (напр. шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат намален или липсващ усет за предупредителните признаци на хипогликемия или имат чести епизоди на

хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени доколко е уместно шофирането.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

##### Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана реакция по време на лечението е хипогликемия (вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции” по-долу).

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са базирани на данни от клинични изпитвания и са класифицирани по системно-органични класове съгласно MedDRA. Категориите по честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системно-органичен клас	Честота
Нарушения на имунната система	Редки - Свръхчувствителност
	Редки - Уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести - Хипогликемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	С неизвестна честота - Липодистрофия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести - Реакции на мястото на инжектиране
	Нечести - Периферен оток

##### Описание на избрани нежелани реакции

###### Нарушения на имунната система

При инсулиновите препарати може да се появят алергични реакции. Алергичните реакции от „бърз тип“ към самия инсулин или помощните вещества може да са потенциално животозастрашаващи.

Свръхчувствителност към Ryzodeg (която се проявява с подуване на езика и устните, диария, гадене, умора и сърбеж) и уртикария са докладвани рядко.

###### Хипогликемия

Хипогликемия може да възникне, ако инсулиновата доза е твърде висока спрямо инсулиновите нужди. Тежката хипогликемия може да доведе до загуба на съзнание и/или гърчове и може да причини преходно или трайно нарушение на мозъчната функция или дори смърт. Симптомите на хипогликемия обикновено възникват внезапно. Те могат да включват студена пот, хладна бледа кожа, отпадналост, нервност или тремор, безпокойство, необичайна уморемост или слабост, объркваност, трудно концентриране, сънливост, прекомерен глад, промени в зрението, главоболие, гадене и сърцебиене.

###### Липодистрофия

Липодистрофия (включително липохипертрофия, липоатрофия) може да възникне на мястото на инжектиране. Непрекъснатото редуване на местата на инжектиране в дадена област на инжектиране може да помогне за намаляване на риска от развитие на тези реакции.

###### Реакции на мястото на инжектиране

При пациенти, лекувани с Ryzodeg се срещат реакции на мястото на инжектиране (включващи хематом, болка, кръвене, еритема, малки възли, подуване, промяна на цвета, сърбеж, топлина и бучки на мястото на инжектиране). Тези реакции обикновено са леки и преходни и изчезват по

време на продължаващото лечение.

### Педиатрична популация

Ryzodeg е прилаган на деца и юноши до 18 годишна възраст за изследване на фармакокинетичните свойства (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността не са проучвани при деца и юноши.

### Други специални популации

Според резултати от клинични изпитвания честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти в старческа възраст и при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане, не показват никакви различия спрямо по-големия опит в общата популация.

## **4.9 Предозиране**

При инсулина не може точно да се дефинира предозиране, въпреки това може да се развие хипогликемия в последователни стадии, ако на пациента се приложи много повече инсулин от необходимото:

- Леките хипогликемични епизоди могат да бъдат лекувани с перорален прием на глюкоза или други продукти, съдържащи захар. Ето защо се препоръчва пациентът винаги да носи със себе си продукти, съдържащи захар.
- Тежките хипогликемични епизоди, при които пациентът не е в състояние сам да се лекува, могат да бъдат лекувани с глюкагон (0,5 – 1 mg), инжектиран интрамускулно или подкожно от обучено лице, или интравенозно да се приложи глюкоза от медицински специалист. Интравенозното приложение на глюкоза е необходимо, ако до 10-15 минути пациентът не реагира на глюкагон. След като пациентът се върне в съзнание, се препоръчва да му се дадат въглехидрати през устата, за да се предотврати повторна хипогликемия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: още не е определена. АТС код: още не е определен.

### Механизъм на действие

Инсулин деглудек и инсулин аспарт се свързват специфично с рецептора за човешки инсулин и водят до същите фармакологични ефекти, както човешкия инсулин.

Понижаващото кръвната захар действие на инсулина се дължи на улесненото навлизане на глюкозата в мускулните и мастните клетки след свързването на инсулина с рецепторите на тези клетки и едновременното потискане на освобождаването на глюкоза от черния дроб.

### Фармакодинамични ефекти

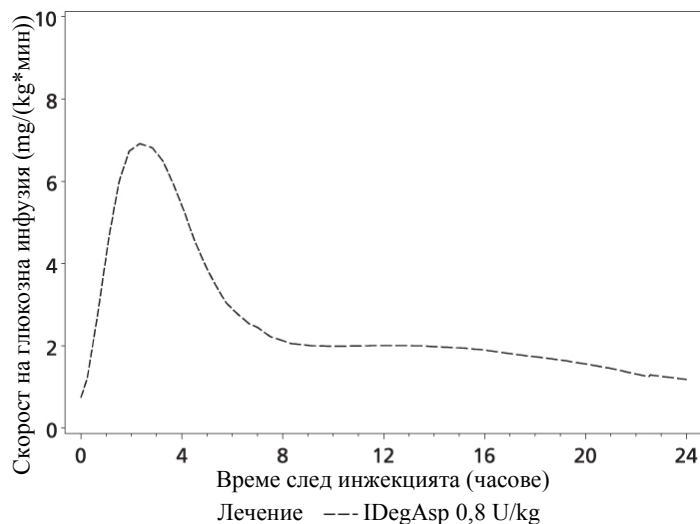
Фармакодинамичният ефект на Ryzodeg е отчетливо разделен за двата компонента (Фигура 1) и палученият профил на действие отразява отделните компоненти, бързодействащият инсулин аспарт и базалният компонент инсулин деглудек.

Базалният компонент на Ryzodeg (инсулин деглудек) образува разтворими мултихексамери при подкожно инжектиране, образуващи депо, от което инсулин деглудек непрекъснато и бавно се абсорбира в кръвообращението и води до равномерен и стабилен ефект на понижаване на



нивото на глюкозата. Ефектът се поддържа в съчетанието с инсулин аспарт и не пречи на мономерите на бързодействащия инсулин аспарт.

Ryzodeg има бързо начало на действие, което започва скоро след инжекцията като осигурява покриване на времето за хранене, а базалният компонент има равномерен и стабилен профил на действие, осигуряващ непрекъснато покриване на нуждите от базален инсулин. Продължителността на действие на единична доза Ryzodeg е повече от 24 часа.



Фигура 1: Фармакодинамика, единична доза - Среден профил на скорост на глюкозна инфузия - пациенти с диабет тип 1 - 0,8 U/kg Ryzodeg - изпитване 3539

Общият и максималният глюкозопонижаващ ефект на Ryzodeg се увеличават линейно с увеличаване на дозите. Стационарно състояние ще се постигне след 2-3 дни на приложение съответни дози.

Няма разлика във фармакодинамичния ефект на Ryzodeg между пациенти в старческа и по-млада възраст.

#### Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са пет многонационални, рандомизирани, контролирани, открити, клинични изпитвания до постигане на целите, с продължителност 26 и 52 седмици, включващи общо 1360 пациента със захарен диабет (362 пациенти със захарен диабет тип 1 и 998 пациенти със захарен диабет тип 2) на Ryzodeg. Сравнени са Ryzodeg, приложен веднъж дневно плюс перорални антидиабетни лекарства с инсулин гларжин веднъж дневно плюс перорални антидиабетни лекарства в две изпитвания при захарен диабет тип 2 (Таблица 1). Ryzodeg два пъти дневно плюс перорални антидиабетни лекарства е сравнен с бифазен инсулин аспарт 30 два пъти дневно плюс перорални антидиабетни лекарства в две изпитвания при захарен диабет тип 2 (Таблица 2). Ryzodeg веднъж дневно плюс инсулин аспарт също е сравнен и с веднъж дневно или два пъти дневно инсулин детемир плюс инсулин аспарт при захарен диабет тип 1 (Таблица 3).

При всички изпитвания до постигане на целите е потвърдено, че промяната на HbA<sub>1c</sub> от изходното ниво до края на изпитването е в не по-малка степен спрямо всички продукти за сравнение.

В две изпитвания с комбинация на инсулин с перорални антидиабетни лекарства при пациенти със захарен диабет тип 2, както нелекувани с инсулин (начало на лечение с инсулин) така и пациенти, използвали инсулин (интензифициране на инсулиновата терапия), Ryzodeg, приложен веднъж дневно показва подобен гликемичен контрол (HbA<sub>1c</sub>) като този на инсулин гларжин (приложен в съответствие с КХП) (Таблица 1). Тъй като Ryzodeg съдържа

бързодействащ инсулин по време на хранене (инсулин аспарт), прандиалният гликемичен контрол по време на храненето с прилагане на доза е по-добър в сравнение с прилагането само на базален инсулин; вижте резултатите от изпитването в Таблица 1. По-ниска честота на нощна хипогликемия (дефинирана като епизоди между полунощ и 6 часа сутринта, потвърдена от плазмена глюкоза < 3,1 mmol/l или от нужда на пациента от помощ от трета страна) се наблюдава при Ryzodeg спрямо инсулин гларжин (Таблица 1).

Ryzodeg два пъти дневно показва подобен гликемичен контрол (HbA<sub>1c</sub>) като този на бифазен инсулин аспарт 30 два пъти дневно при пациенти със захарен диабет тип 2. Той показва значителни подобрения при плазмената глюкоза на гладно в сравнение с пациенти, лекувани с бифазен инсулин аспарт 30. Ryzodeg води до по-ниска честота на обща и нощна хипогликемия. (Таблица 2).

При пациенти със захарен диабет тип 1 лечението с Ryzodeg веднъж дневно плюс инсулин аспарт за останалите хранения показва подобен гликемичен контрол (HbA<sub>1c</sub> и плазмена глюкоза на гладно) с по-ниска честота на нощна хипогликемия в сравнение с базално/болусна схема с инсулин детемир плюс инсулин аспарт при всички хранения (Таблица 3).

След дългосрочно лечение с Ryzodeg няма клинично значимо развитие на инсулинови антитела.

**Таблица 1** Резултат от две 26-седмични изпитвания при захарен диабет тип 2 с Ryzodeg, приложен веднъж дневно

	Ryzodeg (веднъж дневно) <sup>1</sup> Нелекувани с инсулин	Инсулин гларжин (веднъж дневно) <sup>1</sup> Нелекувани с инсулин	Ryzodeg (веднъж дневно) <sup>2</sup> Лекувани с инсулин	Инсулин гларжин (веднъж дневно) <sup>2</sup> Лекувани с инсулин
Брой	266	263	230	233
<b>Среден HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Край на изпитването	7,2	7,2	7,3	7,4
Средна промяна	-1,65	-1,72	-0,98	-1,00
	Разлика: 0,03 [-0,14;0,20]		Разлика: -0,03 [-0,20;0,14]	
<b>Плазмена глюкоза на гладно (ПГГ) (mmol/l)</b>				
Край на изпитването	6,8	6,3	6,3	6,0
Средна промяна	-3,32	-4,02	-1,68	-1,88
	Разлика: 0,51 [0,09;0,93]		Разлика: 0,33 [-0,11;0,77]	
<b>Увеличение на прандиалната кръвна глюкоза 90 минути след храненето с прилагане на доза (Плазма) (mmol/l)</b>				
Край на изпитването	1,9	3,4	1,2	2,6
Средна промяна	-1,5	-0,3	-1,5	-0,6
<b>Честота на хипогликемия (за пациенто-година)</b>				
Тежка	0,01	0,01	0,00	0,04
Потвърдена <sup>3</sup>	4,23	1,85	4,31	3,20
	Съотношение: 2,17 [1,59;2,94]		Съотношение: 1,43 [1,07;1,92]	
Потвърдена нощна <sup>3</sup>	0,19	0,46	0,82	1,01
	Съотношение: 0,29 [0,13;0,65]		Съотношение: 0,80 [0,49;1,30]	

<sup>1</sup> Режим веднъж дневно + метформин

<sup>2</sup> Режим веднъж дневно + метформин ± пиоглитазон ± инхибитор на DPP-4

<sup>3</sup> Потвърдената хипогликемия е дефинирана като епизоди, потвърдени от плазмена глюкоза < 3,1 mmol/l или от нужда на пациента от помощ от трета страна. Потвърдената нощна хипогликемия е дефинирана като епизоди между полунощ и 06.00 часа сутринта.

**Таблица 2** Резултат от две 26-седмични изпитвания при захарен диабет тип 2 с Ryzodeg, приложен два пъти дневно

	Ryzodeg (два пъти дневно) <sup>1</sup> Лекувани с инсулин	Бифазен инсулин аспарт 30 (два пъти дневно) <sup>1</sup> Лекувани с инсулин	Ryzodeg (два пъти дневно) <sup>2</sup> Лекувани с инсулин	Бифазен инсулин аспарт 30 (два пъти дневно) <sup>2</sup> Лекувани с инсулин
Брой	224	222	280	142
<b>Среден HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				

Край на изпитването	7,1	7,1	7,1	7,0
Средна промяна	-1,28	-1,30	-1,38	-1,42
	<i>Разлика: -0,03 [-0,18;0,13]</i>		<i>Разлика: 0,05 [-0,10;0,20]</i>	
<b>ППГ (mmol/l)</b>				
Край на изпитването	5,8	6,8	5,4	6,5
Средна промяна	-3,09	-1,76	-2,55	-1,47
	<i>Разлика: -1,14 [-1,53;-0,76]</i>		<i>Разлика: -1,06 [-1,43;-0,70]</i>	
<b>Честота на хипогликемия (за пациенто-година)</b>				
Тежка	0,09	0,25	0,05	0,03
Потвърдена <sup>3</sup>	9,72	13,96	9,56	9,52
	<i>Съотношение: 0,68 [0,52;0,89]</i>		<i>Съотношение: 1,00 [0,76;1,32]</i>	
Потвърдена нощна <sup>3</sup>	0,74	2,53	1,11	1,55
	<i>Съотношение: 0,27 [0,18;0,41]</i>		<i>Съотношение: 0,67 [0,43;1,06]</i>	

1 Режим два пъти дневно ± метформин ± пиоглитазон ± инхибитор на DPP-4

2 Режим два пъти дневно ± метформин

3 Потвърдената хипогликемия е дефинирана като епизоди, потвърдени от плазмена глюкоза < 3,1 mmol/l или от нужда на пациента от помощ от трета страна. Потвърдената нощна хипогликемия е дефинирана като епизоди между полунощ и 06.00 часа сутринта.

**Таблица 3 Резултат от 26-седмично изпитване при захарен диабет тип 1**

	<b>Ryzodeg (веднъж дневно)<sup>1</sup></b>	<b>Инсулин детемир (веднъж дневно/два пъти дневно)<sup>2</sup></b>
Брой	366	182
<b>Среден HbA1c (%)</b>		
Край на изпитанието	7,6	7,6
Средна промяна	-0,73	-0,68
	<i>Разлика: -0,05 [-0,18;0,08]</i>	
<b>ППГ (mmol/l)</b>		
Край на изпитанието	8,7	8,6
Средна промяна	-1,61	-2,41
	<i>Разлика: 0,23 [-0,46;0,91]</i>	
<b>Честота на хипогликемия (за пациенто-година)</b>		
Тежка	0,33	0,42
Потвърдена <sup>3</sup>	39,2	44,3
	<i>Съотношение: 0,91 [0,76;1,09]</i>	
Потвърдена нощна <sup>3</sup>	3,71	5,72
	<i>Съотношение: 0,63 [0,49;0,81]</i>	

1 Режим веднъж дневно + инсулин аспарт за покриване на нуждите от инсулин по време на хранене

2 Режим веднъж или два пъти дневно + инсулин аспарт за покриване на нуждите от инсулин по време на хранене

3 Потвърдената хипогликемия е дефинирана като епизоди, потвърдени от плазмена глюкоза < 3,1 mmol/l или от нужда на пациента от помощ от трета страна. Потвърдената нощна хипогликемия е дефинирана като епизоди между полунощ и 06.00 часа сутринта.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отменя задължението за предоставяне на резултатите от изпитванията с Ryzodeg при:

- Новородени и бебета от раждане до по-малко от 12 месечна възраст със захарен диабет тип 1 и деца от раждане до по-малко от 10 годишна възраст със захарен диабет тип 2 на основание, че заболяването или състоянието, за което е предназначен конкретният лекарствен продукт не се среща в конкретната педиатрична подгрупа (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).
- Деца и юноши от 10 до по-малко от 18 годишна възраст със захарен диабет тип 2 на основание, че заболяването или състоянието, за което е предназначен конкретният лекарствен продукт, не се среща в конкретната педиатрична подгрупа (вж. точка 4.2 за информация за педиатрична употреба).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от изпитванията с Ryzodeg при:

- Деца и юноши от една до по-малко от 18 годишна възраст със захарен диабет тип 1 (вж. точка 4.2 за информация за педиатрична употреба).

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

След подкожна инжекция се образуват разтворими и стабилни мултихексамери от инсулин деглудек, които създават депо от инсулин в подкожната тъкан, без да пречат на бързото освобождаване на мономерите на инсулин аспарт в кръвообращението. Мономери на инсулин деглудек постепенно се отделят от мултихексамерите, което води до бавно и непрекъснато освобождаване на инсулин деглудек в кръвообращението. Серумна концентрация при стационарно състояние на базалния компонент (инсулин деглудек) се достига след 2–3 дни на ежедневен приложение на Ryzodeg.

Характеристиките на бърза абсорбция на вече утвърдения инсулин аспарт се поддържат от Ryzodeg. Фармакокинетичният профил за инсулин аспарт се появява 14 минути след инжекцията, като пиковата концентрация се достига след 72 минути.

### Разпределение

Афинитетът на инсулин деглудек към серумния албумин съответства на свързване на плазмен протеин от >99% в човешката плазма. Инсулин аспарт е с ниска степен на свързване с плазмените протеини (<10%), подобно на това, което се наблюдава с обикновения човешки инсулин.

### Биотрансформация

Разграждането на инсулин деглудек и инсулин аспарт е еднакво с това на човешкия инсулин; всички образувани метаболити са неактивни.

### Елиминиране

Полуживотът след подкожно приложение на Ryzodeg се определя от скоростта на абсорбция от подкожната тъкан. Полуживотът на базалния компонент (инсулин деглудек) в стационарно състояние е 25 часа, независимо от дозата.

### Линейност

Общата експозиция на Ryzodeg се увеличава пропорционално с увеличаване на дозата на базалния компонент (инсулин деглудек) и компонента по време на хранене (инсулин аспарт) при захарен диабет тип 1 и тип 2.

### Пол

Няма разлика във фармакокинетичните свойства на Ryzodeg по отношение на пола.

### Старческа възраст, раса, бъбречно и чернодробно увреждане

Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на Ryzodeg между индивиди в старческа възраст и по-млади индивиди, между расите или между здрави индивиди и пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

### Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на Ryzodeg при захарен диабет тип 1 са изследвани при деца (6–11 години) и юноши (12–18 години) и са сравнени с тези на възрастни след прилагане на единична доза.

Общото експониране и пиковата концентрация на инсулин аспарт са по-високи при деца, отколкото при възрастни и са едни и същи за юноши и възрастни.

Фармакокинетичните свойства на инсулин деглудек при деца и юноши са сравними с тези, наблюдавани при възрастни със захарен диабет тип 1. Общото експониране на инсулин деглудек след прилагане на еднократна доза обаче, е по-високо при деца и юноши, отколкото при възрастни със захарен диабет тип 1.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск по отношение на хората на базата на фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

Съотношението на митогенната и метаболитната активност на инсулин деглудек е сравнимо с това на човешкия инсулин.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Глицерол  
Метакрезол  
Фенол  
Натриев хлорид  
Цинков ацетат  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Вещества, добавени към Ryzodeg, могат да предизвикат разграждане на инсулин деглудек и/или инсулин аспарт.

Ryzodeg не трябва да се добавя към инфузионни течности.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с никакъв друг продукт.

### **6.3 Срок на годност**

30 месеца.

След първо отваряне продуктът може да се съхранява максимум 4 седмици. Да не се съхранява над 30°C. Да не се съхранява в хладилник.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

#### Преди първа употреба:

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да се съхранява далеч от замразяващия елемент.

Да не се замразява.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

#### След първо отваряне или когато се носи като резерва:

Да не се съхранява в хладилник. Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първото отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

3 ml разтвор в патрон (стъкло тип 1) с бутало (халобутил) и запушалка (халобутил/полиизопренова) в предварително напълнена многодозова писалка за еднократна употреба, направена от полипропилен.

Опаковки от 1, 5 и групова опаковка, съдържаща 10 (2 опаковки по 5) предварително напълнени писалки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Предварително напълнената писалка (FlexTouch) е предназначена за употреба с инжекционни игли NovoFine/NovoTwist с дължина до 8 mm. Писалката освобождава 1–80 единици на стъпки от по 1 единица. Трябва да се спазват подробните инструкции, които придружават предварително напълнената писалка.

Предварително напълнената писалка (FlexTouch) е предназначена за употреба само от един човек. Предварително напълнената писалка не трябва да се пълни повторно.

Ryzodeg не трябва да се използва, ако разтворът не изглежда бистър и безцветен.

Ryzodeg, който е бил замразяван, не трябва да се използва.

Пациентът трябва да изхвърля иглата след всяка инжекция.

Всякакви отпадъчни материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

За подробни инструкции за употреба вижте листовката в опаковката.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Ryzodeg 100 единици/ml инжекционен разтвор в патрон.

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа 100 единици инсулин деглудек/инсулин аспарт\* в съотношение 70/30 (еквивалентно на 2,56 mg инсулин деглудек и 1,05 mg инсулин аспарт).

Един патрон съдържа 300 единици инсулин деглудек/инсулин аспарт в 3 ml разтвор.

\*Произведен в *Saccharomyces cerevisiae* по рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор. (Penfill).

Бистър, безцветен, неутрален разтвор.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Лечение на захарен диабет при възрастни.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

Ryzodeg е разтворим инсулинов продукт, който се състои от базалния инсулин деглудек и бързодействащия прандиален инсулин аспарт.

Ryzodeg може да се прилага един или два пъти дневно с основното/те хранене/ния. Когато е необходимо, пациентът може да промени часа на прилагане, стига Ryzodeg да се приема с най-обилното хранене, когато се взема веднъж дневно.

Активността на инсулиновите аналози, включително инсулин Ryzodeg, се изразява в единици (U). Една (1) единица (U) Ryzodeg отговаря на 1 международна единица (IU) човешки инсулин, на 1 единица инсулин гларжин, на 1 единица инсулин детемир и на 1 единица бифазен инсулин аспарт.

При пациенти със захарен диабет тип 2 Ryzodeg може да се прилага самостоятелно, в комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти, както и в комбинация с болус инсулин (вж. точка 5.1).

При захарен диабет тип 1 Ryzodeg трябва да се комбинира с кратко/бързодействащ инсулин при останалите храненияя.

Ryzodeg трябва да се дозира в зависимост от индивидуалните нужди на пациента. Препоръчва се корекции на дозата да се правят преди всичко въз основа на измерванията на плазмената глюкоза на гладно.

Както при всички инсулинови продукти, може да е необходимо коригиране на дозата, ако пациентите повишат физическата си активност, променят обичайната си диета или при съпътстващо заболяване.

#### Гъвкавост по отношение на времето на прилагане

Ryzodeg позволява гъвкавост относно времето на прилагане на инсулин, стига той да се дозира с основното/те хранене/ния.

Ако пропусне доза Ryzodeg, пациентът може да приеме следващата доза със следващото основно хранене за деня и след това да възобнови обичайната си схема на прилагане. Пациентите не трябва да приемат допълнителна доза, за да компенсират пропуснатата такава.

#### Начало

##### *Пациенти със захарен диабет тип 2*

Препоръчителната обща дневна начална доза е 10 единици с храненето/храненията, последвани от корекции на дозата в зависимост от индивидуалните нужди на пациента.

##### *Пациенти със захарен диабет тип 1*

Препоръчителната начална доза Ryzodeg е 60-70% от общата дневна нужда от инсулин. Ryzodeg трябва да се използва веднъж дневно по време на хранене в комбинация с кратко/бързодействащ инсулин при останалите хранения, последвано от индивидуални корекции на дозата.

#### Преминаване от други инсулинови лекарствени продукти

Препоръчва се внимателно проследяване на глюкозата по време на преминаването и през следващите седмици. Може да се наложи коригирането на дозите и времето за прилагане на успоредните бързодействащи или краткодействащи инсулинови продукти или друго съпътстващо антидиабетно лечение.

##### *Пациенти със захарен диабет тип 2*

Пациентите, които преминават от базален или предварително смесен инсулин веднъж дневно, могат да се прехвърлят единица към единица на Ryzodeg веднъж дневно на същата обща инсулинова доза, както общата доза инсулин на предишния инсулин на пациентите.

Пациентите, които преминават от базален или предварително смесен инсулин повече от веднъж дневно, могат да се прехвърлят единица към единица на Ryzodeg два пъти дневно на същата обща инсулинова доза, както общата доза инсулин на предишния инсулин на пациентите.

Пациенти, които преминават от базално/болусна инсулинова терапия на Ryzodeg ще трябва да променят дозата си въз основа на индивидуалните нужди. Като цяло пациентите започват със същия брой единици, както базалния инсулин.

##### *Пациенти със захарен диабет тип 1*

Препоръчителната начална доза Ryzodeg е 60-70% от общата дневна нужда от инсулин в комбинация с кратко/бързодействащ инсулин при останалите хранения, последвано от индивидуални корекции на дозата.

#### Специални популации

##### Старческа възраст ( $\geq 65$ годишна възраст)

Ryzodeg може да се използва при пациенти в старческа възраст. Необходимо е да се интензифицира проследяването на глюкозата и дозата на инсулина трябва да се коригира индивидуално (вж. точка 5.2).



### Бъбречно и чернодробно увреждане

Ryzodeg може да се използва при пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане. Необходимо е интензифицирано проследяване на глюкозата и дозата на инсулина трябва да се коригира индивидуално (вж точка 5.2).

### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Ryzodeg при деца и юноши под 18 годишна възраст не са установени. Наличните данни към момента са описани в точка 5.2, но не може да се направи препоръка по отношение на дозировката.

### Начин на приложение

Ryzodeg е само за подкожно приложение.

Ryzodeg не трябва да се прилага интравенозно, тъй като това може да доведе до тежка хипогликемия.

Ryzodeg не трябва да се прилага интрамускулно, тъй като това може да промени абсорбцията. Ryzodeg не трябва да се прилага в инсулинови инфузионни помпи.

Ryzodeg се прилага подкожно чрез инжектиране в коремната стена, мишницата или бедрото. Местата на инжектиране трябва винаги да се редуват в рамките на една и съща област, с цел намаляване на риска от липодистрофия.

Ryzodeg се предлага в патрон (Penfill), предназначен за употреба с инсулинови инжектиращи устройства на Novo Nordisk (Ново Нордиск) и инжекционни игли NovoFine или NovoTwist.

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

### Хипогликемия

Пропускане на хранене или непланирана усилена физическа активност могат да доведат до хипогликемия.

Хипогликемия може да възникне, ако инсулиновата доза е твърде висока спрямо нуждата от инсулин. (вж. точки 4.5, 4.8 и 4.9).

Пациенти, чийто гликемичен контрол е съществено подобрен (напр. в резултат на интензифицирана инсулинова терапия), могат да почувстват промяна в своите обичайни предупредителни симптоми на хипогликемия и трябва да бъдат съответно уведомени. Обичайните предупредителни симптоми могат да изчезнат при пациенти с дългогодишен диабет.

Съпътстващо заболяване, особено инфекции и фебрилни състояния, обикновено повишават инсулиновите нужди на пациента. Съпътстващи заболявания на бъбреците, черния дроб или заболявания, засягащи надбъбречните жлези, хипофизата или щитовидната жлеза, могат да наложат промени на инсулиновата доза.

Както и при други базални инсулинови продукти или инсулинови продукти с базален компонент, удълженият ефект на Ryzodeg може да забави възстановяването от хипогликемията.

## Хипергликемия

В ситуации с тежка хипергликемия се препоръчва приложението на бързодействащ инсулин.

Неподходящата доза и/или преустановяване на лечението при пациенти, нуждаещи се от инсулин, могат да доведат до хипергликемия и потенциално до диабетна кетоацидоза. Освен това, съпътстващо заболяване, особено инфекции, може да доведе до хипергликемия и по този начин да повиши инсулиновите нужди.

Обикновено първите симптоми на хипергликемия се появяват постепенно за няколко часа или дни. Те включват жажда, често уриниране, гадене, повръщане, сънливост, зачервена суха кожа, сухота в устата, загуба на апетит, както и дъх с мирис на ацетон. При захарен диабет тип 1, нелекуваните хипергликемични епизоди евентуално могат да доведат до диабетна кетоацидоза, която е потенциално животозастрашаващо състояние.

## Преминаване от други инсулинови лекарствени продукти

Преминаването на пациенти към друг тип, марка или производител на инсулин трябва да става под лекарски контрол и може да доведе до необходимост от промяна на дозата.

## Комбинация на пиоглитазон и инсулинови лекарствени продукти

Докладвани са случаи на сърдечна недостатъчност при употреба на пиоглитазон в комбинация с инсулин, особено при пациенти с рискови фактори за развитие на сърдечна недостатъчност. Това трябва да се има предвид, ако се обмисля лечение с комбинация от пиоглитазон и Ryzodeg. При използване на тази комбинация, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на сърдечна недостатъчност, повишаване на телото и оток. Лечението с пиоглитазон трябва да се прекрати, ако настъпи някакво влошаване на сърдечните симптоми.

## Нарушение на очите

Интензифицирането на инсулиновата терапия с рязко подобрение в гликемичния контрол може да се свърже с временно влошаване на диабетната ретинопатия, докато дългосрочно подобреният гликемичен контрол намалява риска от прогресиране на диабетната ретинопатия.

## Избягване на случайно объркване

Пациентите трябва да бъдат инструктирани винаги да проверяват етикета на инсулина преди всяка инжекция, за да се избегне случайно объркване между Ryzodeg и други инсулинови продукти.

Пациентите трябва визуално да проверяват набраните единици върху брояча на дозата на писалката. Ето защо, изискването за пациенти, които се инжектират самостоятелно, е да могат да разчитат брояча на дозата на писалката. Пациенти, които са слепи или имат увредено зрение, трябва да бъдат инструктирани винаги да получават помощ/съдействие от друг човек, който има добро зрение и е обучен да използва устройството за инсулин.

## Инсулинови антитела

Прилагането на инсулин може да предизвика образуване на инсулинови антитела. В редки случаи наличието на такива инсулинови антитела може да наложи промяна на инсулиновата доза, за да се коригира склонността към хипер- или хипогликемия.

## **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Известно е, че някои лекарствени продукти въздействат върху метаболизма на глюкозата.

#### Следните вещества могат да намалят инсулиновите нужди

Перорални антидиабетни лекарствени продукти, GLP-1 рецепторни агонисти, инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори), бета-блокери, инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати, анаболни стероиди и сулфонамиди.

#### Следните вещества могат да увеличат инсулиновите нужди

Перорални контрацептиви, тиазиди, глюкокортикоиди, тиреоидни хормони, симпатикомиметици, растежен хормон и даназол.

Бета-блокери могат да маскират симптомите на хипогликемия.

Октреотид/ланреотид могат да повишат или да понижат инсулиновите нужди.

Алкохолът може да усилва или намали хипогликемичното действие на инсулина.

### **4.6 Фертилитет, бременности и кърмене**

#### Бременност

Няма клиничен опит с употребата на Ryzodeg при бременни жени.

Проучванията по отношение на репродукцията при животни не показват никаква разлика между инсулин деглудек и човешкия инсулин относно ембриотоксичност и тератогенност.

По принцип, в хода на бременността и при планиране на бременност, се препоръчва интензифициран контрол на кръвната глюкоза и наблюдаване на бременни жени с диабет. Нуждата от инсулин обикновено намалява през първия триместър и се увеличава впоследствие по време на втория и третия триместър. След раждането инсулиновите нужди обикновено се връщат бързо до стойностите преди бременността.

#### Кърмене

Няма клиничен опит с употребата на Ryzodeg по време на кърмене. При плъхове инсулин деглудек се екскретира в млякото; концентрацията в млякото е по-ниска отколкото в плазмата.

Не е известно дали инсулин деглудек/инсулин аспарт се екскретира в кърмата. Не се очакват метаболитни ефекти при кърмения новородено/бебе.

#### Фертилитет

Проучванията по отношение на репродукцията при животни, проведени с инсулин деглудек, не показват никакви неблагоприятни ефекти върху фертилитета.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

В резултат на хипогликемия, способността на пациента да се концентрира и реагира може да се влоши. Това може да представлява риск в ситуации, при които тези способности са от съществено значение (напр. шофиране или работа с машини).

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за предотвратяване на хипогликемия по време на шофиране. Това е особено важно за тези от тях, които имат намален или липсващ усет за предупредителните признаци на хипогликемия или имат чести епизоди на хипогликемия. При такива случаи трябва внимателно да се прецени доколко е уместно шофирането.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваната нежелана реакция по време на лечението е хипогликемия (вижте точка „Описание на избрани нежелани реакции” по-долу).

### Табличен списък на нежеланите реакции

Нежеланите реакции, изброени по-долу, са базирани на данни от клинични изпитвания и са класифицирани по системно-органични класове съгласно MedDRA. Категориите по честота са определени съгласно следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ); чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ); нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ); редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ); много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системно-органичен клас	Честота
Нарушения на имунната система	Редки - Свръхчувствителност
	Редки - Уртикария
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести - Хипогликемия
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	С неизвестна честота - Липодистрофия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести - Реакции на мястото на инжектиране
	Нечести - Периферен оток

### Описание на избрани нежелани реакции

#### Нарушения на имунната система

При инсулиновите препарати може да се появят алергични реакции. Алергичните реакции от „бърз тип“ към самия инсулин или помощните вещества може да са потенциално животозастрашаващи.

Свръхчувствителност към Ryzodeg (която се проявява с подуване на езика и устните, диария, гадене, умора и сърбеж) и уртикария са докладвани рядко.

#### Хипогликемия

Хипогликемия може да възникне, ако инсулиновата доза е твърде висока спрямо инсулиновите нужди. Тежката хипогликемия може да доведе до загуба на съзнание и/или гърчове и може да причини преходно или трайно нарушение на мозъчната функция или дори смърт. Симптомите на хипогликемия обикновено възникват внезапно. Те могат да включват студена пот, хладна бледа кожа, отпадналост, нервност или тремор, безпокойство, необичайна уморяемост или слабост, обърканост, трудно концентриране, сънливост, прекомерен глад, промени в зрението, главоболие, гадене и сърцебиене.

#### Липодистрофия

Липодистрофия (включително липохипертрофия, липоатрофия) може да възникне на мястото на инжектиране. Непрекъснатото редуване на местата на инжектиране в дадена област на инжектиране може да помогне за намаляване на риска от развитие на тези реакции.

#### Реакции на мястото на инжектиране

При пациенти, лекувани с Ryzodeg се срещат реакции на мястото на инжектиране (включващи хематом, болка, кръвене, еритема, малки възли, подуване, промяна на цвета, сърбеж, топлина и бучки на мястото на инжектиране). Тези реакции обикновено са леки и преходни и изчезват по време на продължаващото лечение.

## Педиатрична популация

Ryzodeg е прилаган на деца и юноши до 18 годишна възраст за изследване на фармакокинетичните свойства (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността не са проучвани при деца и юноши.

## Други специални популации

Според резултати от клинични изпитвания честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции, наблюдавани при пациенти в старческа възраст и при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане, не показват никакви различия спрямо по-големия опит в общата популация.

## **4.9 Предозиране**

При инсулина не може точно да се дефинира предозиране, въпреки това може да се развие хипогликемия в последователни стадии, ако на пациента се приложи много повече инсулин от необходимото:

- Леките хипогликемични епизоди могат да бъдат лекувани с перорален прием на глюкоза или други продукти, съдържащи захар. Ето защо се препоръчва пациентът винаги да носи със себе си продукти, съдържащи захар.
- Тежките хипогликемични епизоди, при които пациентът не е в състояние сам да се лекува, могат да бъдат лекувани с глюкагон (0,5 – 1 mg), инжектиран интрамускулно или подкожно от обучено лице, или интравенозно да се приложи глюкоза от медицински специалист. Интравенозното приложение на глюкоза е необходимо, ако до 10-15 минути пациентът не реагира на глюкагон. След като пациентът се върне в съзнание, се препоръчва да му се дадат въглехидрати през устата, за да се предотврати повторна хипогликемия.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: още не е определена. АТС код: още не е определен.

#### Механизъм на действие

Инсулин деглудек и инсулин аспарт се свързват специфично с рецептора за човешки инсулин и водят до същите фармакологични ефекти, както човешкия инсулин.

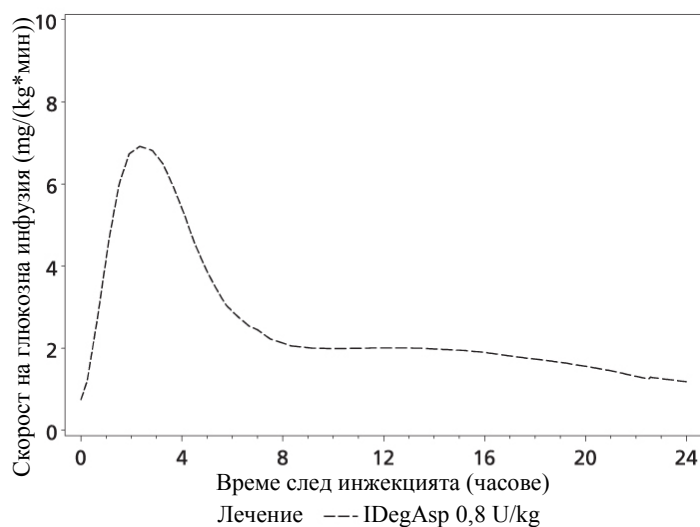
Понижаващото кръвната захар действие на инсулина се дължи на улесненото навлизане на глюкозата в мускулните и мастните клетки след свързването на инсулина с рецепторите на тези клетки и едновременното потискане на освобождаването на глюкоза от черния дроб.

#### Фармакодинамични ефекти

Фармакодинамичният ефект на Ryzodeg е отчетливо разделен за двата компонента (Фигура 1) и палученият профил на действие отразява отделните компоненти, бързодействащият инсулин аспарт и базалният компонент инсулин деглудек.

Базалният компонент на Ryzodeg (инсулин деглудек) образува разтворими мултихексамери при подкожно инжектиране, образуващи депо, от което инсулин деглудек непрекъснато и бавно се абсорбира в кръвообращението и води до равномерен и стабилен ефект на понижаване на нивото на глюкозата. Ефектът се поддържа в съчетанието с инсулин аспарт и не пречи на мономерите на бързодействащия инсулин аспарт.

Ryzodeg има бързо начало на действие, което започва скоро след инжекцията като осигурява покриване на времето за хранене, а базалният компонент има равномерен и стабилен профил на действие, осигуряващ непрекъснато покриване на нуждите от базален инсулин. Продължителността на действие на единична доза Ryzodeg е повече от 24 часа.



Фигура 1: Фармакодинамика, единична доза - Среден профил на скорост на глюкозна инфузия - пациенти с диабет тип 1 - 0,8 U/kg Ryzodeg - изпитване 3539

Общият и максималният глюкозопонижаващ ефект на Ryzodeg се увеличават линейно с увеличаване на дозите. Стационарно състояние ще се постигне след 2-3 дни на приложение на съответни дози.

Няма разлика във фармакодинамичния ефект на Ryzodeg между пациенти в старческа и по-млада възраст.

### Клинична ефикасност и безопасност

Проведени са пет многонационални, рандомизирани, контролирани, открити, клинични изпитвания до постигане на целите, с продължителност 26 и 52 седмици, включващи общо 1360 пациента със захарен диабет (362 пациенти със захарен диабет тип 1 и 998 пациенти със захарен диабет тип 2) на Ryzodeg. Сравнени са Ryzodeg, приложен веднъж дневно плюс перорални антидиабетни лекарства с инсулин гларжин веднъж дневно плюс перорални антидиабетни лекарства в две изпитвания при захарен диабет тип 2 (Таблица 1). Ryzodeg два пъти дневно плюс перорални антидиабетни лекарства е сравнен с бифазен инсулин аспарт 30 два пъти дневно плюс перорални антидиабетни лекарства в две изпитвания при захарен диабет тип 2 (Таблица 2). Ryzodeg веднъж дневно плюс инсулин аспарт също е сравнен и с веднъж дневно или два пъти дневно инсулин детемир плюс инсулин аспарт при захарен диабет тип 1 (Таблица 3).

При всички изпитвания до постигане на целите е потвърдено, че промяната на HbA<sub>1c</sub> от изходното ниво до края на изпитването е в не по-малка степен спрямо всички продукти за сравнение.

В две изпитвания с комбинация на инсулин с перорални антидиабетни лекарства при пациенти със захарен диабет тип 2, както нелекувани с инсулин (начало на лечение с инсулин) така и пациенти, използвали инсулин (интензифициране на инсулиновата терапия), Ryzodeg, приложен веднъж дневно показва подобен гликемичен контрол (HbA<sub>1c</sub>) като този на инсулин гларжин (приложен в съответствие с КХП) (Таблица 1). Тъй като Ryzodeg съдържа бързодействащ инсулин по време на хранене (инсулин аспарт), прандиалният гликемичен контрол по време на храненето с прилагане на доза е по-добър в сравнение с прилагането само на

базален инсулин; вижте резултатите от изпитването в Таблица 1. По-ниска честота на нощна хипогликемия (дефинирана като епизоди между полунощ и 6 часа сутринта, потвърдена от плазмена глюкоза < 3,1 mmol/l или от нужда на пациента от помощ от трета страна) се наблюдава при Ryzodeg спрямо инсулин гларжин (Таблица 1).

Ryzodeg два пъти дневно показва подобен гликемичен контрол (HbA<sub>1c</sub>) като този на бифазен инсулин аспарт 30 два пъти дневно при пациенти със захарен диабет тип 2. Той показва значителни подобрения при плазмената глюкоза на гладно в сравнение с пациенти, лекувани с бифазен инсулин аспарт 30. Ryzodeg води до по-ниска честота на обща и нощна хипогликемия. (Таблица 2).

При пациенти със захарен диабет тип 1 лечението с Ryzodeg веднъж дневно плюс инсулин аспарт за останалите хранения показва подобен гликемичен контрол (HbA<sub>1c</sub> и плазмена глюкоза на гладно) с по-ниска честота на нощна хипогликемия в сравнение с базално/болусна схема с инсулин детемир плюс инсулин аспарт при всички хранения (Таблица 3).

След дългосрочно лечение с Ryzodeg няма клинично значимо развитие на инсулинови антители.

**Таблица 1 Резултат от две 26-седмични изпитвания при захарен диабет тип 2 с Ryzodeg, приложен веднъж дневно**

	Ryzodeg (веднъж дневно) <sup>1</sup> Нелекувани с инсулин	Инсулин гларжин (веднъж дневно) <sup>1</sup> Нелекувани с инсулин	Ryzodeg (веднъж дневно) <sup>2</sup> Лекувани с инсулин	Инсулин гларжин (веднъж дневно) <sup>2</sup> Лекувани с инсулин
Брой	266	263	230	233
<b>Среден HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Край на изпитването	7,2	7,2	7,3	7,4
Средна промяна	-1,65	-1,72	-0,98	-1,00
	Разлика: 0,03 [-0,14;0,20]		Разлика: -0,03 [-0,20;0,14]	
<b>Плазмена глюкоза на гладно (ПГГ) (mmol/l)</b>				
Край на изпитването	6,8	6,3	6,3	6,0
Средна промяна	-3,32	-4,02	-1,68	-1,88
	Разлика: 0,51 [0,09;0,93]		Разлика: 0,33 [-0,11;0,77]	
<b>Увеличение на прандиалната кръвна глюкоза 90 минути след храненето с прилагане на доза (Плазма) (mmol/l)</b>				
Край на изпитването	1,9	3,4	1,2	2,6
Средна промяна	-1,5	-0,3	-1,5	-0,6
<b>Честота на хипогликемия (за пациенто-година)</b>				
Тежка	0,01	0,01	0,00	0,04
Потвърдена <sup>3</sup>	4,23	1,85	4,31	3,20
	Съотношение: 2,17 [1,59;2,94]		Съотношение: 1,43 [1,07;1,92]	
Потвърдена нощна <sup>3</sup>	0,19	0,46	0,82	1,01
	Съотношение: 0,29 [0,13;0,65]		Съотношение: 0,80 [0,49;1,30]	

<sup>1</sup> Режим веднъж дневно + метформин

<sup>2</sup> Режим веднъж дневно + метформин ± пиоглитазон ± инхибитор на DPP-4

<sup>3</sup> Потвърдената хипогликемия е дефинирана като епизоди, потвърдени от плазмена глюкоза < 3,1 mmol/l или от нужда на пациента от помощ от трета страна. Потвърдената нощна хипогликемия е дефинирана като епизоди между полунощ и 06.00 часа сутринта.

**Таблица 2 Резултат от две 26-седмични изпитвания при захарен диабет тип 2 с Ryzodeg, приложен два пъти дневно**

	Ryzodeg (два пъти дневно) <sup>1</sup> Лекувани с инсулин	Бифазен инсулин аспарт 30 (два пъти дневно) <sup>1</sup> Лекувани с инсулин	Ryzodeg (два пъти дневно) <sup>2</sup> Лекувани с инсулин	Бифазен инсулин аспарт 30 (два пъти дневно) <sup>2</sup> Лекувани с инсулин
Брой	224	222	280	142
<b>Среден HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Край на изпитването	7,1	7,1	7,1	7,0
Средна промяна	-1,28	-1,30	-1,38	-1,42

	<i>Разлика: -0,03 [-0,18;0,13]</i>		<i>Разлика: 0,05 [-0,10;0,20]</i>	
<b>ПНГ (mmol/l)</b>				
Край на изпитването	5,8	6,8	5,4	6,5
Средна промяна	-3,09	-1,76	-2,55	-1,47
	<i>Разлика: -1,14 [-1,53;-0,76]</i>		<i>Разлика: -1,06 [-1,43;-0,70]</i>	
<b>Честота на хипогликемия (за пациенто-година)</b>				
Тежка	0,09	0,25	0,05	0,03
Потвърдена <sup>3</sup>	9,72	13,96	9,56	9,52
	<i>Съотношение: 0,68 [0,52;0,89]</i>		<i>Съотношение: 1,00 [0,76;1,32]</i>	
Потвърдена нощна <sup>3</sup>	0,74	2,53	1,11	1,55
	<i>Съотношение: 0,27 [0,18;0,41]</i>		<i>Съотношение: 0,67 [0,43;1,06]</i>	

1 Режим два пъти дневно ± метформин ± пиоглитазон ± инхибитор на DPP-4

2 Режим два пъти дневно ± метформин

3 Потвърдената хипогликемия е дефинирана като епизоди, потвърдени от плазмена глюкоза < 3,1 mmol/l или от нужда на пациента от помощ от трета страна. Потвърдената нощна хипогликемия е дефинирана като епизоди между полунощ и 06.00 часа сутринта.

**Таблица 3 Резултат от 26-седмично изпитване при захарен диабет тип 1**

	<b>Ryzodeg (веднъж дневно)<sup>1</sup></b>	<b>Инсулин детемир (веднъж дневно/два пъти дневно)<sup>2</sup></b>
Брой	366	182
<b>Среден HbA1c (%)</b>		
Край на изпитанието	7,6	7,6
Средна промяна	-0,73	-0,68
	<i>Разлика: -0,05 [-0,18;0,08]</i>	
<b>ПНГ (mmol/l)</b>		
Край на изпитанието	8,7	8,6
Средна промяна	-1,61	-2,41
	<i>Разлика: 0,23 [-0,46;0,91]</i>	
<b>Честота на хипогликемия (за пациенто-година)</b>		
Тежка	0,33	0,42
Потвърдена <sup>3</sup>	39,2	44,3
	<i>Съотношение: 0,91 [0,76;1,09]</i>	
Потвърдена нощна <sup>3</sup>	3,71	5,72
	<i>Съотношение: 0,63 [0,49;0,81]</i>	

1 Режим веднъж дневно + инсулин аспарт за покриване на нуждите от инсулин по време на хранене

2 Режим веднъж или два пъти дневно + инсулин аспарт за покриване на нуждите от инсулин по време на хранене

3 Потвърдената хипогликемия е дефинирана като епизоди, потвърдени от плазмена глюкоза < 3,1 mmol/l или от нужда на пациента от помощ от трета страна. Потвърдената нощна хипогликемия е дефинирана като епизоди между полунощ и 06.00 часа сутринта.

### Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отменя задължението за предоставяне на резултатите от изпитванията с Ryzodeg при:

- Новородени и бебета от раждане до по-малко от 12 месечна възраст със захарен диабет тип 1 и деца от раждане до по-малко от 10 годишна възраст със захарен диабет тип 2 на основание, че заболяването или състоянието, за което е предназначен конкретният лекарствен продукт не се среща в конкретната педиатрична подгрупа (вж. точка 4.2 за информация относно педиатрична употреба).
- Деца и юноши от 10 до по-малко от 18 годишна възраст със захарен диабет тип 2 на основание, че заболяването или състоянието, за което е предназначен конкретния лекарствен продукт, не се среща в конкретната педиатрична подгрупа (вж. точка 4.2 за информация за педиатрична употреба).

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за представяне на резултатите от изпитванията с Ryzodeg при:

- Деца и юноши от една до по-малко от 18 годишна възраст със захарен диабет тип 1 (вж. точка 4.2 за информация за педиатрична употреба).

### **5.2 Фармакокинетични свойства**



## Абсорбция

След подкожна инжекция се образуват разтворими и стабилни мултихексамери от инсулин деглудек, които създават депо от инсулин в подкожната тъкан, без да пречат на бързото освобождаване на мономерите на инсулин аспарт в кръвообращението. Мономери на инсулин деглудек постепенно се отделят от мултихексамерите, което води до бавно и непрекъснато освобождаване на инсулин деглудек в кръвообращението. Серумна концентрация при стационарно състояние на базалния компонент (инсулин деглудек) се достига след 2–3 дни на ежедневен приложение на Ryzodeg.

Характеристиките на бърза абсорбция на вече утвърдения инсулин аспарт се поддържат от Ryzodeg. Фармакокинетичният профил за инсулин аспарт се появява 14 минути след инжекцията, като пиковата концентрация се достига след 72 минути.

## Разпределение

Афинитетът на инсулин деглудек към серумния албумин съответства на свързване на плазмен протеин от >99% в човешката плазма. Инсулин аспарт е с ниска степен на свързване с плазмените протеини (<10%), подобно на това, което се наблюдава с обикновения човешки инсулин.

## Биотрансформация

Разграждането на инсулин деглудек и инсулин аспарт е еднакво с това на човешкия инсулин; всички образувани метаболити са неактивни.

## Елиминиране

Полуживотът след подкожно приложение на Ryzodeg се определя от скоростта на абсорбция от подкожната тъкан. Полуживотът на базалния компонент (инсулин деглудек) в стационарно състояние е 25 часа, независимо от дозата.

## Линейност

Общата експозиция на Ryzodeg се увеличава пропорционално с увеличаване на дозата на базалния компонент (инсулин деглудек) и компонента по време на хранене (инсулин аспарт) при захарен диабет тип 1 и тип 2.

## Пол

Няма разлика във фармакокинетичните свойства на Ryzodeg по отношение на пола.

## Старческа възраст, раса, бъбречно и чернодробно увреждане

Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на Ryzodeg между индивиди в старческа възраст и по-млади индивиди, между расите или между здрави индивиди и пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

## Педиатрична популация

Фармакокинетичните свойства на Ryzodeg при захарен диабет тип 1 са изследвани при деца (6–11 години) и юноши (12–18 години) и са сравнени с тези на възрастни след прилагане на единична доза.

Общото експониране и пиковата концентрация на инсулин аспарт са по-високи при деца, отколкото при възрастни и са едни и същи за юноши и възрастни.

Фармакокинетичните свойства на инсулин деглудек при деца и юноши са сравними с тези, наблюдавани при възрастни със захарен диабет тип 1. Общото експониране на инсулин

деглудек след прилагане на еднократна доза обаче, е по-високо при деца и юноши, отколкото при възрастни със захарен диабет тип 1.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Неклиничните данни не показват особен риск по отношение на хората на базата на фармакологични проучвания за безопасност, токсичност при многократно прилагане, карциногенен потенциал и репродуктивна токсичност.

Съотношението на митогенната и метаболитната активност на инсулин деглудек е сравнимо с това на човешкия инсулин.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Глицерол  
Метакрезол  
Фенол  
Натриев хлорид  
Цинков ацетат  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)  
Вода за инжекции

### **6.2 Несъвместимости**

Вещества, добавени към Ryzodeg, могат да предизвикат разграждане на инсулин деглудек и/или инсулин аспарт.

Ryzodeg не трябва да се добавя към инфузионни течности.

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с никакъв друг продукт.

### **6.3 Срок на годност**

30 месеца.

След първо отваряне продуктът може да се съхранява максимум 4 седмици. Да не се съхранява над 30°C. Да не се съхранява в хладилник.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

#### Преди първа употреба:

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C). Да се съхранява далеч от замразяващия елемент.  
Да не се замразява.

#### След първо отваряне или когато се носи като резерва:

Да не се съхранява в хладилник. Да не се съхранява над 30°C.  
Съхранявайте патроните във външната картонена кутия, за да се предпазят от светлина.

За условията на съхранение след първото отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

3 ml разтвор в патрон (стъкло тип 1) с бутало (халобутил) и запушалка (халобутил/полиизопренова) в картонена кутия.

Опаковки от 5 и 10 патрона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Патронът (Penfill) е предназначен за употреба с инжектиращи устройства на Novo Nordisk (Ново Нордиск) (устройства за многократна употреба, не включени в опаковката) и инжекционни игли NovoFine/NovoTwist с дължина до 8 mm. Подробните инструкции за употреба, придружаващи инжектиращото устройство трябва да се следват.

Патронът (Penfill) е предназначен за употреба само от един човек. Патронът не трябва да се пълни повторно.

Ryzodeg не трябва да се използва, ако разтворът не изглежда бистър и безцветен.

Ryzodeg, който е бил замразяван, не трябва да се използва.

Пациентът трябва да изхвърля иглата след всяка инжекция.

Всякакви отпадъчни материали трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

За подробни инструкции за употреба вижте листовката в опаковката.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване:

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

### Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

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

### Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание (вижте Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да гарантира, че системата за лекарствена безопасност, представена в Модул 1.8.1 на Разрешението за употреба е внедрена и функционира преди и докато лекарственият продукт е на пазара.

### План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да изпълнява дейностите, свързани с лекарствената безопасност, посочени в Плана за лекарствена безопасност съгласно ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всяко следващо актуализиране на ПУР, съгласувано с Комитета по лекарствените продукти за хуманна употреба (СНМР).

Съгласно указанията на СНМР относно системи за управление на риска при лекарствени продукти за хуманна употреба, актуализираният ПУР се подава едновременно със следващия актуализиран Периодичен доклад за безопасност (ПДБ).

Освен това актуализиран ПУР се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе настоящата Спецификация за безопасност, Плана за лекарствена безопасност или дейностите за минимизиране на риска
- в рамките на 60 дни след съобщаване на важно събитие (във връзка с лекарствената безопасност или минимизиране на риска)
- при поискване от Европейската агенция по лекарствата.

ПДБ

Цикълът на ПДБ за лекарствения продукт трябва да следва стандартните изисквания, ако СНМР не одобри друго.

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФИКАСНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Неприложимо.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**



**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ (100 единици/ml предварително напълнена писалка (FlexTouch))**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ryzodeg 100 единици/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
70% инсулин деглудек / 30% инсулин аспарт

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Една предварително напълнена писалка съдържа 300 единици инсулин деглудек/инсулин аспарт в 3 ml разтвор  
1 ml разтвор съдържа 100 единици инсулин деглудек/инсулин аспарт (еквивалентни на 2,56 mg/1,05 mg)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Глицерол, метакрезол, фенол, натриев хлорид, цинков ацетат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид (за корекция на рН) и вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор (FlexTouch)

1 x 3 ml

5 x 3 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Използвайте само бистър, безцветен разтвор.  
Предназначен само за индивидуална употреба

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След първо отваряне: използвайте в рамките на 4 седмици.

#### **9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).  
Да не се замразява.

След първо отваряне: да не се съхранява в хладилник. Да не се съхранява над 30°C.  
Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

#### **10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте иглата след всяка инжекция.

#### **11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/0/00/000/000

#### **13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

#### **14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

#### **15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

#### **16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ризодег предварително напълнена писалка 100

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА (100 единици/ml предварително напълнена писалка (FlexTouch))**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ryzodeg 100 единици/ml инжекционен разтвор  
70% инсулин деглудек / 30% инсулин аспарт  
FlexTouch

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

s.c. приложение

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

3 ml

**6. ДРУГО**

Novo Nordisk A/S

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (100 единици/ml предварително напълнена писалка (FlexTouch))**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ryzodeg 100 единици/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
70% инсулин деглудек / 30% инсулин аспарт

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Една предварително напълнена писалка съдържа 300 единици инсулин деглудек/инсулин аспарт в 3 ml разтвор  
1 ml разтвор съдържа 100 единици инсулин деглудек/инсулин аспарт (еквивалентни на 2,56 mg/1,05 mg)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Глицерол, метакрезол, фенол, натриев хлорид, цинков ацетат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид (за корекция на рН) и вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор (FlexTouch)

Групова опаковка: 10 (2 опаковки по 5) предварително напълнени писалки от 3 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Използвайте само бистър, безцветен разтвор.  
Предназначен само за индивидуална употреба

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След първо отваряне: използвайте в рамките на 4 седмици.

#### **9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).  
Да не се замразява.

След първо отваряне: да не се съхранява в хладилник. Да не се съхранява над 30°C.  
Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

#### **10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте иглата след всяка инжекция.

#### **11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/0/00/000/000

#### **13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

#### **14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

#### **15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

#### **16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ризодег предварително напълнена писалка 100

**ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪТРЕШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ ЗА ГРУПОВАТА ОПАКОВКА (100 единици/ml предварително напълнена писалка (FlexTouch))**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ryzodeg 100 единици/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка  
70% инсулин деглудек / 30% инсулин аспарт

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Една предварително напълнена писалка съдържа 300 единици инсулин деглудек/инсулин аспарт в 3 ml разтвор  
1 ml разтвор съдържа 100 единици инсулин деглудек/инсулин аспарт (еквивалентни на 2,56 mg/1,05 mg)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Глицерол, метакрезол, фенол, натриев хлорид, цинков ацетат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид (за корекция на pH) и вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор (FlexTouch)

Групова опаковка: 10 (2 опаковки по 5) предварително напълнени писалки от 3 ml  
Съставна част на груповата опаковка не може да се продава отделно

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Използвайте само бистър, безцветен разтвор.  
Предназначен само за индивидуална употреба

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

След първо отваряне: използвайте в рамките на 4 седмици.

#### **9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Да не се замразява.

След първо отваряне: да не се съхранява в хладилник. Да не се съхранява над 30°C.

Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

#### **10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

Изхвърляйте иглата след всяка инжекция.

#### **11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

#### **12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/0/00/000/000

#### **13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

#### **14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

#### **15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

#### **16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ризодег предварително напълнена писалка 100

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ (100 единици/ml патрон (Penfill))**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Ryzodeg 100 единици/ml инжекционен разтвор в патрон  
70% инсулин деглудек / 30% инсулин аспарт

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Един патрон съдържа 300 единици инсулин деглудек/инсулин аспарт в 3 ml разтвор  
1 ml разтвор съдържа 100 единици инсулин деглудек/инсулин аспарт (еквивалентни на  
2,56 mg/1,05 mg)

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Глицерол, метакрезол, фенол, натриев хлорид, цинков ацетат, хлороводородна киселина и  
натриев хидроксид (за корекция на рН) и вода за инжекции

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инжекционен разтвор в патрон (Penfill)

5 x 3 ml

10 x 3 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
За подкожно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА  
ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Използвайте само бистър, безцветен разтвор.  
Предназначен само за индивидуална употреба

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:  
След първо отваряне: използвайте в рамките на 4 седмици.



**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).  
Да не се замразява.

След първо отваряне: да не се съхранява в хладилник. Да не се съхранява над 30°C.  
Съхранявайте патрона във външната картонена кутия, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/0/00/000/000

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Ризодег патрон 100

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ЕТИКЕТ (100 единици/ml патрон (Penfill))**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Ryzodeg 100 единици/ml инжекционен разтвор  
70% инсулин деглудек / 30% инсулин аспарт  
Penfill

**2. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ**

s.c. приложение

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

3 ml

**6. ДРУГО**

Novo Nordisk A/S

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: Информация за пациента

### Ryzodeg 100 единици/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка инсулин деглудек/инсулин аспарт (insulin degludec/insulin aspart)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Ryzodeg и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ryzodeg
3. Как да използвате Ryzodeg
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ryzodeg
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Ryzodeg и за какво се използва

Ryzodeg се използва за лечение на захарен диабет при възрастни. Той помага на организма Ви да намали нивото на кръвната захар.

Ryzodeg съдържа два типа инсулин:

- базален инсулин, наречен инсулин деглудек - той има дълготраен намаляващ кръвната захар ефект.
- бързодействащ инсулин, наречен инсулин аспарт - той намалява кръвната Ви захар скоро след инжектиране.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ryzodeg

##### Не използвайте Ryzodeg:

- ако сте алергични към инсулин деглудек, инсулин аспарт или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### Предупреждения и предпазни мерки

Обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Ryzodeg. Особено внимавайте за следното:

- ниска кръвна захар (хипогликемия) – ако кръвната Ви захар е твърде ниска, следвайте указанията за ниска кръвна захар в точка 4 „Възможни нежелани реакции“.
- висока кръвна захар (хипергликемия) – Ако кръвната Ви захар е твърде висока, следвайте указанията за висока кръвна захар в точка 4 „Възможни нежелани реакции“.
- преминаване от други инсулинови продукти – може да се наложи промяна на инсулиновата доза, ако се прехвърляте от друг тип, марка или производител на инсулин. Говорете с Вашия лекар.
- пиоглитазон, използван едновременно с инсулин, вижте „Пиоглитазон“ по-долу.

- нарушения на очите – бързото подобряване на контрола на кръвната захар може да доведе до временно влошаване на проблемите с очите, свързани с диабета. Ако имате проблеми с очите, говорете с Вашия лекар.
- подsigуряване на правилния тип инсулин – винаги проверявайте етикета на инсулина преди всяка инжекция, за да се избегне случайно объркване на Ryzodeg с други инсулинови продукти.

Ако имате лошо зрение, моля вижте точка 3 „Как да използвате Ryzodeg“.

### **Деца и юноши**

Не давайте това лекарство на деца или юноши, тъй като няма опит с Ryzodeg при деца под 18 годишна възраст.

### **Други лекарства и Ryzodeg**

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемете други лекарства. Някои лекарства оказват влияние върху нивото на кръвната Ви захар - това може да означава, че Вашата доза инсулин трябва да се промени.

По-долу са изброени лекарствата, които най-често могат да повлияят на лечението с инсулин.

#### Нивото на кръвната Ви захар може да се понижи (хипогликемия), ако приемате:

- други лекарства за диабет (перорални и инжекционни)
- сулфонамиди - за инфекции
- анаболни стероиди - като тестостерон
- бета-блокери - за високо кръвно налягане. Те могат да затруднят разпознаването на предупредителните признаци за прекалено ниска кръвна захар (вижте точка 4 „Предупредителни признаци за прекалено ниска кръвна захар“)
- ацетилсалицилова киселина (и други салицилати) - за болка и леко повишена температура
- инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) - за депресия
- инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) - за някои сърдечни заболявания или високо кръвно налягане.

#### Нивото на кръвната Ви захар може да се повиши (хипергликемия), ако приемате:

- даназол – за ендометриоза
- перорални контрацептиви - противозачатъчни таблетки
- хормони на щитовидната жлеза - за проблеми на щитовидната жлеза
- растежен хормон - за недостиг на растежен хормон
- глюкокортикостероиди като „кортизон“ - за възпаление
- симпатикомиметици като епинефрин (адреналин), салбутамол или тербуталин - за астма
- тиазиди - за високо кръвно налягане или прекомерно задържане на течности в тялото (задържане на вода).

Октреотид и ланреотид - използвани за лечение на рядко срещано състояние с високо ниво на растежен хормон (акромегалия). Те могат да повишат или да понижат нивото на кръвната Ви захар.

Пиоглитазон - перорално антидиабетно лекарство, използвано за лечението на захарен диабет тип 2. Някои пациенти с дългогодишен захарен диабет тип 2 и сърдечно заболяване или прекаран инсулт, лекувани с пиоглитазон и инсулин, развиват сърдечна недостатъчност. Информирайте Вашия лекар незабавно, ако усетите признаци на сърдечна недостатъчност, като необичаен задух или бързо повишаване на телото, или локализирано подуване (оток).

Ако някое от описаните по-горе състояния се отнася за Вас (или не сте сигурни), уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Ryzodeg с алкохол**

Ако консумирате алкохол, нуждата Ви от инсулин може да се промени. Нивото на кръвната Ви захар може да се повиши или понижи. Следователно трябва да наблюдавате нивото на кръвната си захар по-често от обикновено.

### **Бременност и кърмене**

Не е известно дали Ryzodeg оказва влияние върху бебето по време на бременността. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Може да се наложи промяна в дозата на Вашия инсулин по време на бременността и след раждането. Нужен е внимателен контрол на Вашия диабет по време на бременността. Предотвратяването на прекалено ниска кръвна захар (хипогликемия) е особено важно за здравето на Вашето бебе.

### **Шофиране и работа с машини**

Прекалено ниската или прекалено високата кръвна захар могат да повлияят на Вашата способност да шофирате или да използвате инструменти или машини. Ако кръвната Ви захар е прекалено ниска или висока, концентрацията и способността Ви да реагирате могат да бъдат засегнати. Така може да изложите себе си или други хора на опасност. Моля, попитайте Вашия лекар дали може да шофирате, ако:

- често получавате прекалено ниска кръвна захар
- трудно разпознавате прекалено ниската кръвна захар.

### **Важна информация относно някои от съставките на Ryzodeg**

Ryzodeg съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза. Това означава, че лекарството практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Ryzodeg**

Винаги прилагайте това лекарство, точно както Ви е предписал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте сляп или имате лошо зрение и не можете да разчетете брояча на дозата върху писалката, не използвайте тази писалка без чужда помощ. Потърсете помощ от лице с добро зрение, което е обучено да използва писалката FlexTouch.

Предварително напълнената писалка може да достави доза от 1-80 единици в една инжекция на стъпки от по 1 единица.

### **Вашият лекар заедно с Вас ще реши:**

- от колко Ryzodeg ще имате нужда всеки ден и при кое/и хранене/ия.
- кога да проверявате нивото на кръвната си захар и дали Ви трябва по-висока или по-ниска доза.

### **Гъвкавост по отношение на времето на прилагане**

- Винаги следвайте препоръката на Вашия лекар за дозата.
- Ryzodeg може да се използва веднъж или два пъти на ден.
- Прилагайте го с основното/ите хранене/ия - можете да промените времето на прилагане, стига да прилагате Ryzodeg с най-обилното хранене/ия.
- Ако искате да промените обичайната си диета, първо попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, тъй като промяна в диетата може да доведе до промяна в нуждата Ви от инсулин.

Въз основа на нивото на кръвната Ви захар лекарят може да промени Вашата доза.

Когато използвате други лекарства, попитайте Вашия лекар дали лечението Ви трябва да се коригира.

### **Употреба в старческа възраст (≥ 65 години)**

Ryzodeg може да се използва при пациенти в старческа възраст, но може да се наложи да проверявате нивото на кръвната си захар по-често. Говорете с Вашия лекар за промени в дозата Ви.

### **Ако имате бъбречни или чернодробни проблеми**

Ако имате бъбречни или чернодробни проблеми, може да се наложи да проверявате нивото на кръвната си захар по-често. Говорете с Вашия лекар за промени в дозата Ви.

### **Инжектиране на Вашето лекарство**

Преди да използвате Ryzodeg за първи път, Вашият лекар или медицинска сестра ще ви покажат как да използвате предварително напълнената писалка.

- Проверете името и концентрацията на етикета на писалката, за да се уверите, че това е Ryzodeg 100 единици/ml.

### **Не използвайте Ryzodeg**

- В инсулинови инфузионни помпи.
- Ако писалката е повредена или не е съхранявана правилно (вижте точка 5 „Как да съхранявате Ryzodeg”)
- Ако инсулинът не изглежда бистър и безцветен.

### **Как да инжектирате**

- Ryzodeg се инжектира под кожата (подкожна инжекция). Не го инжектирайте във вена или мускул.
- Най-подходящите места за инжектиране са: предната част на талята (корема), мишниците или предната част на бедрата.
- Променяйте мястото на инжектиране в определената област от кожата, която използвате всеки ден, за да намалите риска от образуване на бучки и вдлъбнатини на кожата (вижте точка 4).

Подробни инструкции за употреба са дадени на другата страна на тази листовка.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Ryzodeg**

Ако използвате прекалено много инсулин, Вашата кръвна захар може да стане много ниска (хипогликемия), вижте съвета в точка 4 „Прекалено ниска кръвна захар”.

### **Ако сте пропуснали да приемете Ryzodeg**

Ако пропуснете доза, инжектирайте пропуснатата доза със следващото основно хранене през този ден и след това продължете обичайната си схема на прилагане. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

### **Ако сте спрели приема на Ryzodeg**

Не спирайте да използвате Вашия инсулин, без да говорите с Вашия лекар. Ако сте спрели приема на Вашия инсулин, това може да доведе до много високо ниво на кръвна захар и кетоацидоза (състояние с прекалено много киселина в кръвта), вижте съвета в точка 4 „Прекалено висока кръвна захар”.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Хипогликемия (прекалено ниска кръвна захар) може да настъпи много често при лечение с инсулин (може да засегне повече от 1 на 10 души). Може да бъде много тежка. Ако кръвната Ви захар се понижи прекалено много, може да загубите съзнание. Тежката хипогликемия може да

причини мозъчно увреждане и може да бъде животозастрашаваща. Ако получите симптоми на ниска кръвна захар, незабавно вземете мерки за повишаване на кръвната захар. Вижте съветите в „Прекалено ниска кръвна захар“ по-долу.

Ако получите сериозна алергична реакция (наблюдавана рядко) към инсулина или към някоя от съставките на Ryzodeg, спрете прилагането на Ryzodeg и отидете на лекар незабавно.

Признаците на сериозна алергична реакция са:

- местните реакции се разпростират към други части на тялото
- внезапно сте се почувствали зле и се потите
- започвате за повръщате
- чувствате затруднения в дишането
- имате ускорено биене на сърцето и се чувствате замаян.

Други нежелани реакции включват:

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Локални реакции: могат да се получат локални реакции на мястото на инжектиране.

Признаците могат да включват: болка, зачервяване, уртикария, подуване и сърбеж. Реакциите обикновено изчезват след няколко дни. Консултирайте се с Вашия лекар, ако не изчезнат след няколко седмици. Спрете прилагането на Ryzodeg и се консултирайте с Вашия лекар, ако реакциите станат сериозни. За повече информация вижте точка „Сериозна алергична реакция” по-горе.

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Подуване около ставите: Когато започнете да използвате лекарството за първи път, тялото Ви може да задържа повече вода, отколкото е необходимо. Това причинява подуване около глезените и други стави. Това обикновено е краткотрайно.

**Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

Това лекарство може да причини алергични реакции като уртикария, подуване на езика и устните, диария, гадене, умора и сърбеж.

**С неизвестна честота**

Кожни промени на мястото на инжектиране (липодистрофия): Не е известно дали Ryzodeg може да причини липодистрофия, но такива кожни промени са наблюдавани при други видове инсулин. Мастната тъкан под кожата може да изтънее (липоатрофия) или да се удебели (липохипертрофия). Когато всеки път мястото на инжектиране се променя, рискът от образуване на тези кожни промени може да се намали. Ако забележите такива кожни промени, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Ако продължавате да инжектирате на същото място, тези реакции могат да станат по-тежки и да променят количеството лекарство, което организмът Ви получава от писалката.

**Общи последици от лечението на диабета**

- Прекалено ниска кръвна захар (хипогликемия)

**Прекалено ниска кръвна захар може да получите, ако:**

консумирате алкохол; инжектирате твърде много инсулин; извършвате повече физическа дейност от обикновено; храните се твърде малко или пропуснете хранене.

**Предупредителни признаци за прекалено ниска кръвна захар – те могат да се появят внезапно:**

главоболие; неясен говор, ускорено биене на сърцето; студена пот, хладна бледа кожа; гадене, чувство на силен глад; треперене или нервност; чувство на безпокойство; необичайна умора, слабост и сънливост; обърканост; трудно съсредоточаване, краткотрайни промени в зрението.

**Какво да правите, ако получите ниска кръвна захар**



- Приемете глюкоза (на таблетки) или закуска с високо съдържание на захар като сладки, бисквити или плодов сок (винаги носете със себе си глюкоза (на таблетки) или закуска с високо съдържание на захар, за всеки случай).
- Измерете кръвната си захар, ако е възможно и си починете. Може да се наложи да измерите кръвната си захар повече от веднъж, тъй като както при всички базални инсулинови продукти, подобрението на ниската кръвна захар може да се забави.
- Изчакайте, докато симптомите на ниска кръвна захар изчезнат или когато нивото на кръвната захар се стабилизира. След това продължете лечението с инсулин, както обикновено.

### **Какво трябва да направят другите хора, ако Вие принадлежите**

Кажете на всички хора около Вас, че имате диабет. Кажете им какво би могло да се случи, включително и за риска от загуба на съзнание, когато кръвната Ви захар стане прекалено ниска.

Уведомете ги, че ако принадлежите, те трябва:

- да Ви обърнат настрани
- веднага да потърсят медицинска помощ
- **не трябва** да Ви дават нищо за ядене или пиене, поради риск от задушаване.

Може да дойдете в съзнание по-бързо след инжектиране на глюкагон. Той може да се постави само от лице, което знае как да го използва.

- Ако Ви е инжектиран глюкагон, веднага след идването Ви в съзнание, ще имате нужда от глюкоза или закуска, съдържаща захар.
- Ако инжекцията с глюкагон не Ви действа, трябва да се лекувате в болница.
- Ако много ниската кръвна захар не се лекува с времето, тя може да предизвика мозъчно увреждане. То може да е краткотрайно или дълготрайно. Може да доведе дори до смърт.

### **Говорете с Вашия лекар, ако:**

- кръвната Ви захар е паднала толкова много, че сте изгубили съзнание
- сте използвали инжекция глюкагон
- няколко пъти наскоро сте имали прекалено ниска кръвна захар.

Може да се наложи да бъдат променени количеството на инсулина или часовете на инжектиране, храната или физическото натоварване.

- Прекалено висока кръвна захар (хипергликемия)

### **Прекалено висока кръвна захар може да получите, ако:**

приемате повече храна или извършвате по-малко физически упражнения от обикновено; консумирате алкохол; имате инфекция или треска; не сте инжектирали достатъчно инсулин; продължавате да използвате по-малко инсулин, отколкото Ви трябва; забравяте да прилагате инсулин или сте спрели да го прилагате, без да говорите с лекаря си.

### **Предупредителни признаци за прекалено висока кръвна захар – те обикновено се появяват постепенно:**

Зачервена, суха кожа; сънливост или умора, сухота в устата, дъх с мирис на плодове (ацетон); по-често уриниране, жажда; загуба на апетит, гадене или повръщане.

Това може да са признаци на много сериозно състояние, наречено кетоацидоза. Това е натрупване на киселина в кръвта, защото тялото започва да разгражда мазнините вместо захарта. Ако не се лекува, това би могло да доведе до диабетна кома и евентуално до смърт.

### **Какво да правите ако имате прекалено висока кръвна захар**

- Проверете нивото на кръвната си захар.
- Проверете урината си за кетони.
- Веднага потърсете медицинска помощ.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани

реакции.

## **5. Как да съхранявате Ryzodeg**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на писалката и картонената кутия след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

### **Преди първа употреба**

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да се съхранява далеч от замразяващия елемент. Да не се замразява. Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

### **След първото отваряне или когато се носи като резерва**

Да не се съхранява в хладилник. Може да носите своята предварително напълнена писалка Ryzodeg (FlexTouch) със себе си и да я съхранявате на стайна температура (не повече от 30°C) до 4 седмици.

Винаги съхранявайте писалката с поставена капачка, когато не я използвате, за да се предпази от светлина.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Ryzodeg**

- Активните вещества са инсулин деглудек и инсулин аспарт. Всеки ml разтвор съдържа общо 100 единици (U) инсулин деглудек/инсулин аспарт в съотношение 70/30. Всяка предварително напълнена писалка (3 ml) съдържа 300 единици (U) инсулин деглудек/инсулин аспарт.
- Другите съставки са глицерол, метакрезол, фенол, натриев хлорид, цинков ацетат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид (за корекция на рН) и вода за инжекции.

### **Как изглежда Ryzodeg и какво съдържа опаковката**

Ryzodeg представлява бистър и безцветен инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (300 единици на 3 ml).

Опаковки от 1, 5 и 10 (2 x 5) предварително напълнени писалки от 3 ml.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Дания

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

## **Инструкции за използване на Ryzodeg 100 единици/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (FlexTouch)**

**Моля прочетете внимателно тези инструкции**, преди да използвате своята предварително напълнена писалка FlexTouch.

**Не използвайте писалката без съответното обучение** от страна на Вашия лекар или медицинска сестра.

Започнете с проверка на писалката, **за да сте сигурни, че тя съдържа Ryzodeg 100 единици/ml**, след това погледнете илюстрациите по-долу, за да се запознаете с различните части на Вашата писалка и игла.

**Ако сте сляп или имате лошо зрение и не можете да разчетете брояча на дозата върху писалката, не използвайте тази писалка без чужда помощ.** Потърсете помощ от лице с добро зрение, което е обучено да използва предварително напълнената писалка FlexTouch.

Вашата писалка е предварително напълнена инсулинова писалка с възможност за набиране на дозата и съдържа 300 единици инсулин. Можете да наберете **максимум 80 единици на доза, на стъпки от по 1 единица**. Вашата писалка е предназначена за употреба с игли за еднократна употреба NovoFine или NovoTwist с дължина до 8 mm. Иглите не са включени в опаковката.

### **Важна информация**

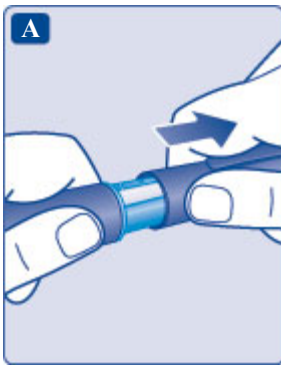
Обърнете специално внимание на тези забележки, тъй като те са важни за безопасното използване на писалката.

**Ryzodeg предварително  
напълнена писалка  
(пример)  
(FlexTouch)**

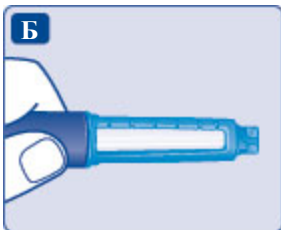


### 1. Подгответе Вашата писалка

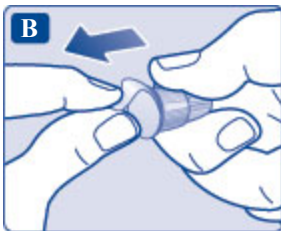
- **Проверете името и концентрацията на етикета** върху писалката, за да се уверите, че тя съдържа Ryzodeg 100 единици/ml. Това е изключително важно, ако получавате повече от един тип инсулин.
- **Свалете капачката на писалката.**



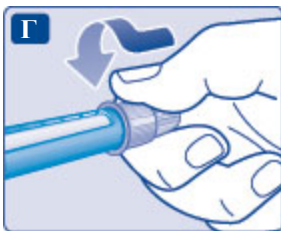
- **Проверете дали инсулинът в писалката е бистър и безцветен.** Погледнете през прозорчето за инсулина. Ако инсулинът изглежда мътен, не използвайте писалката.



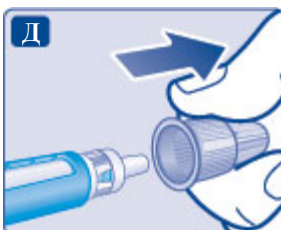
- **Вземете нова игла и отстранете хартиения етикет.**



- **Натиснете иглата право върху писалката. Завийте, докато се захване стегнато.**

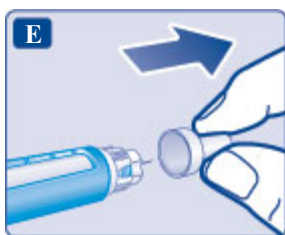


- **Свалете външната капачка на иглата и я запазете за по-късно.** Тя ще Ви трябва след инжектирането за безопасното отстраняване на иглата от писалката.



- **Свалете вътрешната капачка на иглата и я изхвърлете.** Ако се опитате да я поставите отново, може неволно да се убодете с иглата.

На върха на иглата може да се появи капка инсулин. Това е нормално, но вие все пак трябва да проверите изтичането на инсулин.



**⚠** **Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция.**  
Това може да предотврати запушване на иглите, замърсяване, инфекция и неправилно дозиране.

**⚠** **Никога не използвайте изкривена или повредена игла.**

## 2. Проверете изтичането на инсулин

- **Винаги проверявайте изтичането на инсулин, преди да започнете. Това Ви помага за осигуряване на цялата доза инсулин.**
- **Завъртете селектора на дозата, за да наберете 2 единици. Уверете се, че броячът на дозата показва 2.**



- **Дръжте писалката с иглата насочена нагоре.**  
**Почукайте леко върха на писалката** няколко пъти, така че всички мехурчета въздух да се съберат на върха.



- **Натиснете и задръжте бутона за дозата, докато броячът на дозата се върне на 0.**  
Цифрата 0 трябва да се изравни със стрелката на дозата.  
На върха на иглата трябва да се появи капка инсулин.



На върха на иглата може да остане малко въздушно мехурче, но то няма да се инжектира.

**Ако не се появи капка**, повторете стъпки 2А до 2В до 6 пъти. Ако все още няма капка, сменете иглата и повторете стъпки 2А до 2В още веднъж.

**Ако все още не се е появила капка инсулин**, изхвърлете писалката и използвайте нова.

**▲ Винаги гледайте да се появи капка** на върха на иглата, преди да инжектирате. Ако не се появи капка, вие **няма** да си инжектирате инсулин, въпреки че броячът на дозата може да помръдне.

### 3. Набиране на дозата

- **Погрижете се броячът на дозата да показва 0**, преди да започнете. Цифрата 0 се изравнява със стрелката на дозата.
- **Завъртете селектора на дозата, за да наберете дозата, от която се нуждаете**, както Ви е инструктирал Вашият лекар или медицинска сестра.

Ако сте набрали грешна доза, можете да въртите селектора на дозата напред или назад до достигане на правилната доза.

Писалката може да набере максимум до 80 единици.



Селекторът на дозата променя броя единици. Само броячът и стрелката на дозата ще покажат колко единици набирате на доза.

Можете да наберете до 80 единици на доза. Когато писалката Ви съдържа по-малко от 80 единици, броячът на дозата спира на броя останали единици.

Селекторът на дозата прищраква различно, когато се завърти напред, назад или при преминаване на броя останали единици. Не бройте прищракванията на писалката.

**▲ Винаги използвайте брояча и стрелката на дозата, за да видите колко единици сте набрали, преди да инжектирате инсулина.**

Не бройте прищракванията на писалката, за да набирате дозата си.

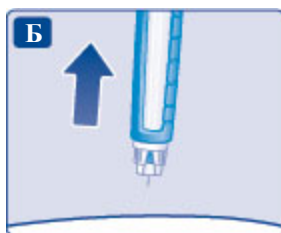
Не използвайте скалата на инсулина, тъй като тя показва само приблизително колко инсулин е останал в писалката Ви.

#### 4. Инжектиране на дозата

- **Вкарайте иглата подкожно, както Ви е показал Вашият лекар или медицинска сестра.**
- **Уверете се, че може да виждате брояча на дозата.**  
Не пипайте брояча на дозата с пръсти. Това може да прекъсне инжектирането.
- **Натиснете и задръжте бутона за дозата, докато броячът се върне на 0.**  
Цифрата 0 трябва да се изравни със стрелката на дозата.  
Тогаво може чуете или усетите прищракване.
- **Оставете иглата да стои под кожата поне 6 секунди, за да се осигури инжектиране на цялата доза.**



- **Издърпайте иглата и писалката право нагоре от кожата си.**  
Ако на мястото на инжектиране се появи кръв, притиснете леко с памучен тампон. Не търкайте мястото.



На върха на иглата може да видите капка инсулин след инжектирането. Това е нормално и не

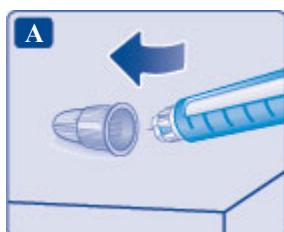


оказва влияние върху дозата Ви.

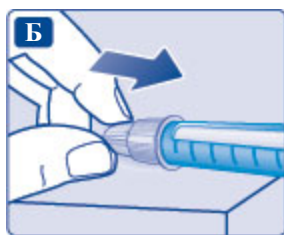
- ⚠** **Винаги гледайте брояча на дозата, за да знаете колко единици си инжектирате.** Броячът на дозата ще покаже точния брой единици. Не бройте прищракванията на писалката.

## 5. След инжекцията

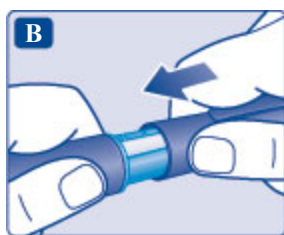
- **Вкарайте върха на иглата във външната капачка на иглата** върху гладка повърхност, без да докосвате иглата или външната капачка.



- Когато иглата е покрита, **внимателно натиснете външната капачка на иглата докрай.**
- **Развийте иглата** и внимателно я изхвърлете.



- **Поставяйте капачката на писалката** след всяко използване, за да предпазите инсулина от светлината.



**Винаги изхвърляйте иглата след всяка инжекция,** за да си осигурите удобство при инжектиране и да избегнете запушване на иглите. Ако иглата е запушена, **няма** да си инжектирате никакъв инсулин.

Когато писалката се изпразни, изхвърлете я, **без** върху нея да има игла, както Ви е инструктирал Вашият лекар, медицинска сестра, фармацевт или местните власти.

- ⚠** **Никога не поставяйте обратно вътрешната капачка върху иглата.** Може да се убодете с иглата.
- ⚠** **След всяка инжекция винаги отстранявайте иглата от писалката.** Това може да предотврати запушване на иглите, замърсяване, инфекция, изтичане на инсулин и неправилно дозиране.

## 6. Колко инсулин е останал?

- **Инсулиновата скала** Ви показва **приблизително** колко инсулин е останал във Вашата писалка.



- **За да видите точно колко инсулин е останал**, използвайте брояча на дозата: Завъртете селектора на дозата, докато **броячът спре**. Ако той показва 80, във Вашата писалка са останали **поне 80** единици. Ако показва **по-малко от 80**, показаното число е броят останали единици във Вашата писалка.



- Завъртете селектора на дозата обратно, докато броячът покаже 0.
- Ако се нуждаете от повече единици инсулин, отколкото има останали в писалката, можете да разделите дозата между две писалки.

**⚠ Внимавайте много за правилното изчисляване.**  
Ако имате съмнения, вземете нова писалка, за да получите пълната доза.

**⚠ Допълнителна важна информация**

- **Винаги носете писалката със себе си.**
- **Винаги носете резервна писалка и нови игли със себе си**, в случай че загубите или повредите своята.
- Винаги съхранявайте писалката и иглите **на място, недостъпно за други хора**, особено за децата.
- **Никога не споделяйте** Вашата писалка или игли с други хора.
- Обгрижващите лица трябва да **бъдат много внимателни при работа с използвани игли** - за да се избегне нараняване с игли и пренасяне на инфекция.

#### Грижа за Вашата писалка

- **Не оставяйте писалката в кола** или на друго място, където може да стане прекалено горещо или прекалено студено.
- **Не излагайте Вашата писалка на прах, мръсотия или на въздействието на течности.**

- **Не мийте, не накусвайте и не смазвайте Вашата писалка.** Ако е необходимо, почистете я с мек препарат върху навлажнена кърпа.
- **Не изпускайте Вашата писалка** и не я удряйте в твърди повърхности. Ако я изпуснете или подозирате, че нещо не е наред с нея, винаги поставяйте нова игла и проверявайте изтичането на инсулин, преди да инжектирате.
- **Не се опитвайте да напълните повторно Вашата писалка.** След като веднъж се изпразни, тя трябва да се изхвърли.
- **Не се опитвайте да поправяте Вашата писалка** или да я разглобявате.

## Листовка: Информация за пациента

### **Ryzodeg 100 единици/ml инжекционен разтвор в патрон** инсулин деглудек/инсулин аспарт (insulin degludec/insulin aspart)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка.

#### **Какво съдържа тази листовка:**

1. Какво представлява Ryzodeg и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ryzodeg
3. Как да използвате Ryzodeg
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Ryzodeg
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### **1. Какво представлява Ryzodeg и за какво се използва**

Ryzodeg се използва за лечение на захарен диабет при възрастни. Той помага на организма Ви да намали нивото на кръвната захар.

Ryzodeg съдържа два типа инсулин:

- базален инсулин, наречен инсулин деглудек - той има дълготраен намаляващ кръвната захар ефект.
- бързодействащ инсулин, наречен инсулин аспарт - той намалява кръвната Ви захар скоро след инжектиране.

#### **2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Ryzodeg**

##### **Не използвайте Ryzodeg:**

- ако сте алергични към инсулин деглудек, инсулин аспарт или някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

##### **Предупреждения и предпазни мерки**

Обърнете се към Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Ryzodeg. Особено внимавайте за следното:

- ниска кръвна захар (хипогликемия) – ако кръвната Ви захар е твърде ниска, следвайте указанията за ниска кръвна захар в точка 4 „Възможни нежелани реакции“.
- висока кръвна захар (хипергликемия) – ако кръвната Ви захар е твърде висока, следвайте указанията за висока кръвна захар в точка 4 „Възможни нежелани реакции“.
- преминаване от други инсулинови продукти – може да се наложи промяна на инсулиновата доза, ако се прехвърляте от друг тип, марка или производител на инсулин. Говорете с Вашия лекар.
- пиоглитазон, използван едновременно с инсулин, вижте „Пиоглитазон“ по-долу.

- нарушения на очите – бързото подобряване на контрола на кръвната захар може да доведе до временно влошаване на проблемите с очите, свързани с диабета. Ако имате проблеми с очите, говорете с Вашия лекар.
- подsigуряване на правилния тип инсулин – винаги проверявайте етикета на инсулина преди всяка инжекция, за да се избегне случайно объркване на Ryzodeg с други инсулинови продукти.

Ако имате лошо зрение, моля вижте точка 3 „Как да използвате Ryzodeg“.

### **Деца и юноши**

Не давайте това лекарство на деца или юноши, тъй като няма опит с Ryzodeg при деца под 18 годишна възраст.

### **Други лекарства и Ryzodeg**

Информирайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако приемате, наскоро сте приемали или може да приемете други лекарства. Някои лекарства оказват влияние върху нивото на кръвната Ви захар - това може да означава, че Вашата доза инсулин трябва да се промени.

По-долу са изброени лекарствата, които най-често могат да повлияят на лечението с инсулин.

#### Нивото на кръвната Ви захар може да се понижи (хипогликемия), ако приемате:

- други лекарства за диабет (перорални и инжекционни)
- сулфонамиди - за инфекции
- анаболни стероиди - като тестостерон
- бета-блокери - за високо кръвно налягане. Те могат да затруднят разпознаването на предупредителните признаци за прекалено ниска кръвна захар (вижте точка 4 „Предупредителни признаци за прекалено ниска кръвна захар“)
- ацетилсалицилова киселина (и други салицилати) - за болка и леко повишена температура
- инхибитори на моноаминооксидазата (MAO-инхибитори) - за депресия
- инхибитори на ангиотензин конвертиращия ензим (АСЕ инхибитори) - за някои сърдечни заболявания или високо кръвно налягане.

#### Нивото на кръвната Ви захар може да се повиши (хипергликемия), ако приемате:

- даназол – за ендометриоза
- перорални контрацептиви - противозачатъчни таблетки
- хормони на щитовидната жлеза - за проблеми на щитовидната жлеза
- растежен хормон - за недостиг на растежен хормон
- глюкокортикоиди като „кортизон“ - за възпаление
- симпатикомиметици като епинефрин (адреналин), салбутамол или тербуталин - за астма
- тиазиди - за високо кръвно налягане или прекомерно задържане на течности в тялото (задържане на вода).

Октреотид и ланреотид - използвани за лечение на рядко срещано състояние с високо ниво на растежен хормон (акромегалия). Те могат да повишат или да понижат нивото на кръвната Ви захар.

Пиоглитазон - перорално антидиабетно лекарство, използвано за лечението на захарен диабет тип 2. Някои пациенти с дългогодишен захарен диабет тип 2 и сърдечно заболяване или прекаран инсулт, лекувани с пиоглитазон и инсулин, развиват сърдечна недостатъчност. Информирайте Вашия лекар незабавно, ако усетите признаци на сърдечна недостатъчност, като необичаен задух или бързо повишаване на телното, или локализирано подуване (оток).

Ако някое от описаните по-горе състояния се отнася за Вас (или не сте сигурни), уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

### **Ryzodeg с алкохол**

Ако консумирате алкохол, нуждата Ви от инсулин може да се промени. Нивото на кръвната Ви захар може да се повиши или понижи. Следователно трябва да наблюдавате нивото на кръвната си захар по-често от обикновено.

### **Бременност и кърмене**

Не е известно дали Ryzodeg оказва влияние върху бебето по време на бременността. Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Може да се наложи промяна в дозата на Вашия инсулин по време на бременността и след раждането. Нужен е внимателен контрол на Вашия диабет по време на бременността. Предотвратяването на прекалено ниска кръвна захар (хипогликемия) е особено важно за здравето на Вашето бебе.

### **Шофиране и работа с машини**

Прекалено ниската или прекалено високата кръвна захар могат да повлияят на Вашата способност да шофирате или да използвате инструменти или машини. Ако кръвната Ви захар е прекалено ниска или висока, концентрацията и способността Ви да реагирате могат да бъдат засегнати. Така може да изложите себе си или други хора на опасност. Моля, попитайте Вашия лекар дали може да шофирате, ако:

- често получавате прекалено ниска кръвна захар
- трудно разпознавате прекалено ниската кръвна захар.

### **Важна информация относно някои от съставките на Ryzodeg**

Ryzodeg съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза. Това означава, че лекарството практически не съдържа натрий.

## **3. Как да използвате Ryzodeg**

Винаги прилагайте това лекарство, точно както Ви е предписал Вашия лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Ако сте сляп или имате лошо зрение и не можете да разчетете брояча на дозата върху писалката, не използвайте тази писалка без чужда помощ. Потърсете помощ от лице с добро зрение, което е обучено да използва писалката.

### **Вашият лекар заедно с Вас ще реши:**

- от колко Ryzodeg ще имате нужда всеки ден и при кое/и хранене/ия.
- кога да проверявате нивото на кръвната си захар и дали Ви трябва по-висока или по-ниска доза.

### **Гъвкавост по отношение на времето на прилагане**

- Винаги следвайте препоръката на Вашия лекар за дозата.
- Ryzodeg може да се използва веднъж или два пъти на ден.
- Прилагайте го с основното/ите хранене/ия - можете да промените времето на прилагане, стига да прилагате Ryzodeg с най-обилното хранене/ия.
- Ако искате да промените обичайната си диета, първо попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, тъй като промяна в диетата може да доведе до промяна в нуждата Ви от инсулин.

Въз основа на нивото на кръвната Ви захар лекарят може да промени Вашата доза.

Когато използвате други лекарства, попитайте Вашия лекар дали лечението Ви трябва да се коригира.

### **Употреба в старческа възраст (≥ 65 години)**

Ryzodeg може да се използва при пациенти в старческа възраст, но може да се наложи да проверявате нивото на кръвната си захар по-често. Говорете с Вашия лекар за промени в дозата Ви.

#### **Ако имате бъбречни или чернодробни проблеми**

Ако имате бъбречни или чернодробни проблеми, може да се наложи да проверявате нивото на кръвната си захар по-често. Говорете с Вашия лекар за промени в дозата Ви.

#### **Инжектиране на Вашето лекарство**

Преди да използвате Ryzodeg за първи път, Вашият лекар или медицинска сестра ще ви покажат как да го използвате.

- Моля също да прочетете упътването на устройството за инжектиране на инсулин.
- Проверете името и концентрацията на етикета, за да се уверите, че това е Ryzodeg 100 единици/ml.

#### **Не използвайте Ryzodeg**

- В инсулинови инфузионни помпи.
- Ако патронът или устройството за инжектиране на инсулин, които използвате, са повредени. Върнете го на Вашия доставчик. Вижте упътването на устройството за инжектиране на инсулин за допълнителна информация.
- Ако патронът е повреден или не е съхраняван правилно (вижте точка 5 „Как да съхранявате Ryzodeg”).
- Ако инсулинът не изглежда бистър и безцветен.

#### **Как да инжектирате**

- Ryzodeg се инжектира под кожата (подкожна инжекция). Не го инжектирайте във вена или мускул.
- Най-подходящите места за инжектиране са: предната част на талията (корема), мишниците или предната част на бедрата.
- Променяйте мястото на инжектиране в определената област от кожата, която използвате всеки ден, за да намалите риска от образуване на бучки и вдлъбнатини на кожата (вижте точка 4).

#### **Ако сте приели повече от необходимата доза Ryzodeg**

Ако използвате прекалено много инсулин, Вашата кръвна захар може да стане много ниска (хипогликемия), вижте съвета в точка 4 „Прекалено ниска кръвна захар”.

#### **Ако сте пропуснали да приемете Ryzodeg**

Ако пропуснете доза, инжектирайте пропуснатата доза със следващото основно хранене през този ден и след това продължете обичайната си схема на прилагане. Не приемайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата.

#### **Ако сте спрели приема на Ryzodeg**

Не спирайте да използвате Вашия инсулин, без да говорите с Вашия лекар. Ако сте спрели приема на Вашия инсулин, това може да доведе до много високо ниво на кръвна захар и кетоацидоза (състояние с прекалено много киселина в кръвта), вижте съвета в точка 4 „Прекалено висока кръвна захар”.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Хипогликемия (прекалено ниска кръвна захар) може да настъпи много често при лечение с инсулин (може да засегне повече от 1 на 10 души). Може да бъде много тежка. Ако кръвната Ви захар се понижи прекалено много, може да загубите съзнание. Тежката хипогликемия може да

причини мозъчно увреждане и може да бъде животозастрашаваща. Ако получите симптоми на ниска кръвна захар, незабавно вземете мерки за повишаване на кръвната захар. Вижте съветите в „Прекалено ниска кръвна захар“ по-долу.

Ако получите сериозна алергична реакция (наблюдавана рядко) към инсулина или към някоя от съставките на Ryzodeg, спрете прилагането на Ryzodeg и отидете на лекар незабавно.

Признаците на сериозна алергична реакция са:

- местните реакции се разпростират към други части на тялото
- внезапно сте се почувствали зле и се потите
- започвате за повръщате
- чувствате затруднения в дишането
- имате ускорено биене на сърцето и се чувствате замаян.

Други нежелани реакции включват:

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души)

Локални реакции: могат да се получат локални реакции на мястото на инжектиране.

Признаците могат да включват: болка, зачервяване, уртикария, подуване и сърбеж. Реакциите обикновено изчезват след няколко дни. Консултирайте се с Вашия лекар, ако не изчезнат след няколко седмици. Спрете прилагането на Ryzodeg и се консултирайте с Вашия лекар, ако реакциите станат сериозни. За повече информация вижте точка „Сериозна алергична реакция” по-горе.

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 100 души)

Подуване около ставите: Когато започнете да използвате лекарството за първи път, тялото Ви може да задържа повече вода, отколкото е необходимо. Това причинява подуване около глезените и други стави. Това обикновено е краткотрайно.

**Редки** (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

Това лекарство може да причини алергични реакции като уртикария, подуване на езика и устните, диария, гадене, умора и сърбеж.

**С неизвестна честота**

Кожни промени на мястото на инжектиране (липодистрофия): Не е известно дали Ryzodeg може да причини липодистрофия, но такива кожни промени са наблюдавани при други видове инсулин. Мастната тъкан под кожата може да изтънее (липоатрофия) или да се удебели (липохипертрофия). Когато всеки път мястото на инжектиране се променя, рискът от образуване на тези кожни промени може да се намали. Ако забележите такива кожни промени, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Ако продължавате да инжектирате на същото място, тези реакции могат да станат по-тежки и да променят количеството лекарство, което организмът Ви получава от писалката.

**Общи последици от лечението на диабета**

- Прекалено ниска кръвна захар (хипогликемия)

**Прекалено ниска кръвна захар може да получите, ако:**

консумирате алкохол; инжектирате твърде много инсулин; извършвате повече физическа дейност от обикновено; храните се твърде малко или пропуснете хранене.

**Предупредителни признаци за прекалено ниска кръвна захар – те могат да се появят внезапно:**

главоболие; неясен говор, ускорено биене на сърцето; студена пот, хладна бледа кожа; гадене, чувство на силен глад; треперене или нервност; чувство на безпокойство; необичайна умора, слабост и сънливост; обърканост; трудно съсредоточаване, краткотрайни промени в зрението.

**Какво да правите, ако получите ниска кръвна захар**



- Приемете глюкоза (на таблетки) или закуска с високо съдържание на захар като сладки, бисквити или плодов сок (винаги носете със себе си глюкоза (на таблетки) или закуска с високо съдържание на захар, за всеки случай).
- Измерете кръвната си захар, ако е възможно и си починете. Може да се наложи да измерите кръвната си захар повече от веднъж, тъй като както при всички базални инсулинови продукти, подобрението на ниската кръвна захар може да се забави.
- Изчакайте, докато симптомите на ниска кръвна захар изчезнат или когато нивото на кръвната захар се стабилизира. След това продължете лечението с инсулин, както обикновено.

### **Какво трябва да направят другите хора, ако Вие принадлежите**

Кажете на всички хора около Вас, че имате диабет. Кажете им какво би могло да се случи, включително и за риска от загуба на съзнание, когато кръвната Ви захар стане прекалено ниска.

Уведомете ги, че ако принадлежите, те трябва:

- да Ви обърнат настрани
- веднага да потърсят медицинска помощ
- **не трябва** да Ви дават нищо за ядене или пиене, поради риск от задушаване.

Може да дойдете в съзнание по-бързо след инжектиране на глюкагон. Той може да се постави само от лице, което знае как да го използва.

- Ако Ви е инжектиран глюкагон, веднага след идването Ви в съзнание, ще имате нужда от глюкоза или закуска, съдържаща захар.
- Ако инжекцията с глюкагон не Ви действа, трябва да се лекувате в болница.
- Ако много ниската кръвна захар не се лекува с времето, тя може да предизвика мозъчно увреждане. То може да е краткотрайно или дълготрайно. Може да доведе дори до смърт.

### **Говорете с Вашия лекар, ако:**

- кръвната Ви захар е паднала толкова много, че сте изгубили съзнание
- сте използвали инжекция глюкагон
- няколко пъти наскоро сте имали прекалено ниска кръвна захар.

Може да се наложи да бъдат променени количеството на инсулина или часовете на инжектиране, храната или физическото натоварване.

- Прекалено висока кръвна захар (хипергликемия)

### **Прекалено висока кръвна захар може да получите, ако:**

приемате повече храна или извършвате по-малко физически упражнения от обикновено; консумирате алкохол; имате инфекция или треска; не сте инжектирали достатъчно инсулин; продължавате да използвате по-малко инсулин, отколкото Ви трябва; забравяте да прилагате инсулин или сте спрели да го прилагате, без да говорите с лекаря си.

### **Предупредителни признаци за прекалено висока кръвна захар – те обикновено се появяват постепенно:**

Зачервена, суха кожа; сънливост или умора, сухота в устата, дъх с мирис на плодове (ацетон); по-често уриниране, жажда; загуба на апетит, гадене или повръщане.

Това може да са признаци на много сериозно състояние, наречено кетоацидоза. Това е натрупване на киселина в кръвта, защото тялото започва да разгражда мазнините вместо захарта. Ако не се лекува, това би могло да доведе до диабетна кома и евентуално до смърт.

### **Какво да правите ако имате прекалено висока кръвна захар**

- Проверете нивото на кръвната си захар.
- Проверете урината си за кетони.
- Веднага потърсете медицинска помощ.

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани

реакции.

## **5. Как да съхранявате Ryzodeg**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на Penfill и картонената кутия след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

### **Преди първа употреба**

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). Да се съхранява далеч от замразяващия елемент. Да не се замразява.

### **След първото отваряне или когато се носи като резерва**

Да не се съхранява в хладилник. Може да носите Вашия патрон Ryzodeg (Penfill) със себе си и да го съхранявате на стайна температура (не повече от 30°C) до 4 седмици.

Винаги съхранявайте Ryzodeg Penfill във външната картонена кутия, когато не го използвате, за да се предпази от светлина.

Лекарствата не трябва да се изхвърлят в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да унищожите ненужните Ви лекарства. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Ryzodeg**

- Активните вещества са инсулин деглудек и инсулин аспарт. Всеки ml разтвор съдържа общо 100 единици (U) инсулин деглудек/инсулин аспарт в съотношение 70/30. Всеки патрон (3 ml) съдържа 300 единици (U) инсулин деглудек/инсулин аспарт.
- Другите съставки са глицерол, метакрезол, фенол, натриев хлорид, цинков ацетат, хлороводородна киселина и натриев хидроксид (за корекция на рН) и вода за инжекции.

### **Как изглежда Ryzodeg и какво съдържа опаковката**

Ryzodeg представлява бистър и безцветен инжекционен разтвор в патрон (300 единици на 3 ml).

Опаковки от 5 и 10 патрона от 3 ml.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Дания

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>