

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru  
Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

1 ml roztoku obsahuje insulinum degludecum/insulinum aspartum\* 100 jednotek v poměru 70/30 (odpovídá insulinum degludecum 2,56 mg a insulinum aspartum 1,05 mg).

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Jedno předplněné pero obsahuje insulinum degludecum/insulinum aspartum 300 jednotek ve 3 ml roztoku.

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

Jedna zásobní vložka obsahuje insulinum degludecum/insulinum aspartum 300 jednotek ve 3 ml roztoku.

\*Jsou vyráběny rekombinantní DNA technologií v *Saccharomyces cerevisiae*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Injekční roztok (FlexTouch).

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

Injekční roztok (Penfill).

Čirý bezbarvý roztok s neutrálním pH.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1. Terapeutické indikace

Léčba diabetes mellitus u dospělých, dospívajících a dětí ve věku od 2 let.

### 4.2. Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

Tento léčivý přípravek je rozpustný inzulínový přípravek obsahující bazální inzulín degludek a rychle účinkující prandiální inzulín aspart.

Účinnost inzulínových analogů, včetně inzulínu Ryzodeg, se vyjadřuje v jednotkách. Jedna (1) jednotka tohoto inzulínu odpovídá 1 mezinárodní jednotce humánního inzulínu, 1 jednotce inzulínu glargin, 1 jednotce inzulínu detemir nebo 1 jednotce bifázického inzulínu aspart.

Přípravek Ryzodeg je třeba dávkovat dle individuálních potřeb pacienta. Úpravy dávek se doporučuje provádět především na základě měření plazmatické hladiny glukózy nalačno.

Úprava dávky může být nutná v případě, že je pacient vystaven zvýšené fyzické námaze, mění svou obvyklou dietu nebo po dobu souběžně probíhajícího onemocnění.

### *Pacienti s diabetem mellitem 2. typu*

Ryzodeg lze podávat jednou nebo dvakrát denně s hlavním jídlem (jídly) samostatně, v kombinaci s perorálními antidiabetiky a v kombinaci s bolusovým inzulinem (viz bod 5.1). Při podávání přípravku Ryzodeg jednou denně, je třeba zvážit změnu podávání na dvakrát denně v případě, že je zapotřebí vyšších dávek, např. aby se zamezilo hypoglykemii. Dávku je třeba rozdělit dle individuálních potřeb pacienta a aplikovat s hlavními jídly.

### *Pacienti s diabetem mellitem 1. typu*

Přípravek Ryzodeg lze podávat jednou denně s hlavním jídlem v kombinaci s krátkodobě/rychle působícím inzulinem při zbývajících jídlech.

### Flexibilita doby podání dávky

Přípravek Ryzodeg umožňuje flexibilní načasování podávání inzulínu za předpokladu, že se dávka aplikuje s hlavním jídlem (jídly).

Pokud pacient dávku tohoto léčivého přípravku vynechá, může užít další dávku s příštím hlavním jídlem téhož dne a poté pokračovat v běžném dávkování. Pacienti nemají brát žádnou dávku navíc, aby nahradili dávku vynechanou.

### Zahájení léčby

#### *Pacienti s diabetem mellitem 2. typu*

Doporučená počáteční celková denní dávka je 10 jednotek s jídlem (jídly), následovaná individuálními úpravami dávek.

#### *Pacienti s diabetem mellitem 1. typu*

Doporučená počáteční dávka přípravku Ryzodeg představuje 60–70 % celkové denní potřeby inzulínu. Tento léčivý přípravek je určen k použití jednou denně v době jídla v kombinaci s krátkodobě/rychle působícím inzulinem při zbývajících jídlech s následujícími individuálními úpravami dávky.

### Převedení z jiných inzulínových léčivých přípravků

Během převedení a v následujících týdnech je doporučeno pečlivé monitorování hladiny glukózy. Může být zapotřebí upravit dávky a načasování souběžně užívaných krátkodobě nebo rychle působících inzulínových přípravků nebo jiné souběžné antidiabetické léčby.

### *Pacienti s diabetem mellitem 2. typu*

Pacienty přecházející z léčby bazálními nebo premixovanými inzulíny podávanými jednou denně lze převést v poměru jednotek jedna ku jedné na dávku přípravku Ryzodeg jednou nebo dvakrát denně a to ve stejné celkové dávce inzulínu, jako byla pacientova předchozí celková denní dávka inzulínu.

Pacienty přecházející z léčby bazálními nebo premixovanými inzulíny podávanými více než jednou denně lze převést v poměru jednotek jedna ku jedné na dávku přípravku Ryzodeg podávanou jednou nebo dvakrát denně a to ve stejné celkové dávce inzulínu, jako byla pacientova předchozí celková denní dávka inzulínu.

Pacienti přecházející z bazální/bolusové léčby inzulinem na přípravek Ryzodeg budou muset dávku změnit dle svých individuálních potřeb. Obecně pacienti začínají na stejném počtu jednotek bazálního inzulínu.

### *Pacienti s diabetem mellitem 1. typu*

Doporučená počáteční dávka přípravku Ryzodeg je 60–70 % celkové denní potřeby inzulínu v kombinaci s krátkodobě/rychle působícím inzulinem při zbývajících jídlech spolu s individuálními úpravami dávky.

### Zvláštní skupiny pacientů

### Starší osoby (≥ 65 let)

Přípravek Ryzodeg může být používán staršími osobami. Sledování hladiny glukózy má být intenzivnější a dávka inzulínu má být upravena individuálně (viz bod 5.2).

### Porucha funkce ledvin a jater

Přípravek Ryzodeg mohou používat pacienti s poruchou renálních a jaterních funkcí. Sledování hladiny glukózy má být intenzivnější a dávka inzulínu má být upravena individuálně (viz bod 5.2).

### Pediatrická populace

S použitím tohoto léčivého přípravku u dětí ve věku do 2 let nejsou klinické zkušenosti.

Tento léčivý přípravek mohou používat dospívající a děti ve věku od 2 let (viz bod 5.1). Při přechodu z jiného inzulínového režimu na Ryzodeg je zapotřebí zvážit snížení celkové dávky inzulínu na individuálním základě, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemie (viz bod 4.4).

U dětí ve věku 2 – 5 let má být Ryzodeg používán se zvláštní opatrností, protože údaje z klinických studií naznačují, že u dětí v této věkové kategorii může existovat vyšší riziko závažné hypoglykemie (viz body 4.4, 4.8 a 5.1).

### Způsob podání

Pouze subkutánní podání.

Tento léčivý přípravek se nesmí podávat intravenózně, neboť to může vést k těžké hypoglykémii.

Tento léčivý přípravek se nesmí podávat intramuskulárně, neboť po takovém podání může dojít ke změnám absorpce.

Tento léčivý přípravek se nesmí podávat v inzulínových infuzních pumpách.

Tento léčivý přípravek se nesmí natahovat ze zásobní vložky předplněného pera do injekční stříkačky (viz bod 4.4).

Přípravek Ryzodeg se aplikuje subkutánní injekcí do břišní stěny, do horní části paže nebo do stehna. Místa vpichu mají být v rámci jedné oblasti vždy obměňována, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy (viz bod 4.4 a 4.8).

Pacienti mají být poučeni, aby vždy používali novou jehlu. Opakované používání jehel v inzulínovém peru zvyšuje riziko ucpaní jehel, což může způsobit poddávkování nebo předávkování. V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace (viz bod 6.6).

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Přípravek Ryzodeg se dodává v předplněném peru (FlexTouch) určeném k použití s injekčními jehlami NovoFine nebo NovoTwist. Předplněné pero umožňuje nastavit dávky o 1–80 jednotkách v přírůstcích po 1 jednotce.

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

Přípravek Ryzodeg se dodává v zásobní vložce (Penfill) určené k použití s inzulínovými aplikátory společnosti Novo Nordisk a s injekčními jehlami NovoFine nebo NovoTwist.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Hypoglykemie

Vynechání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykémii.

Pokud je dávka inzulínu příliš vysoká ve vztahu k potřebě inzulínu, může se objevit hypoglykemie (viz body 4.5, 4.8 a 4.9).

U dětí je nutno zvláště dbát na to, aby byly sladěny dávky inzulínu s příjmem jídla a fyzickou aktivitou, za účelem minimalizovat riziko hypoglykemie. U pediatrické populace, zvláště u dětí ve věku 2 až 5 let, může být ve srovnání s režimem bazál-bolus léčba přípravkem Ryzodeg spojena s vyšším výskytem závažné hypoglykemie, (viz bod 5.1). U této věkové skupiny je nutno zvážit léčbu přípravkem Ryzodeg na individuálním základě.

Pacienti, kteří mají výrazně zlepšenou kontrolu hladiny glukózy (např. při intenzifikované inzulínové terapii), mohou zaznamenat změnu svých obvyklých varovných symptomů hypoglykemie a musí být patřičně poučeni. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy vymizet.

Přidružené onemocnění, zejména infekce a horečky, obvykle zvyšuje pacientovu potřebu inzulínu. Přidružené onemocnění ledvin, jater či onemocnění postihující nadledviny, podvěsek mozkový nebo štítnou žlázu může vyžadovat změny v dávce inzulínu.

Jako u ostatních bazálních inzulínových přípravků nebo inzulínových přípravků s bazální složkou může prodloužený účinek přípravku Ryzodeg opozdit zotavení se z hypoglykemie.

### Hyperglykemie

Podání inzulínu s rychlým účinkem se doporučuje v situacích se závažnou hyperglykemií.

Nedostatečné dávkování a/nebo přerušení léčby u pacientů vyžadujících inzulín může vést k hyperglykemií a potenciálně k diabetické ketoacidóze. Dále mohou souběžná onemocnění, hlavně infekce, vést k hyperglykemií a tím způsobit vyšší potřebu inzulínu.

První symptomy hyperglykemie se obvykle v průběhu hodin nebo dní stupňují. Patří mezi ně žízeň, zvýšená frekvence močení, nauzea, zvracení, ospalost, zarudlá suchá kůže, sucho v ústech, ztráta chuti k jídlu či acetonový zápach dechu. U diabetu mellitu 1. typu vedou neléčené hyperglykemické stavy v konečném důsledku až k diabetické ketoacidóze, která je potenciálně letální.

### Poruchy kůže a podkožní tkáň

Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy. Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po vpíchnutí inzulínu do míst s těmito reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykemií. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorování glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik.

### Převedení z jiných inzulínových léčivých přípravků

Převedení pacienta na jiný typ, značku nebo výrobce inzulínu musí probíhat pod lékařským dozorem a může vést k potřebě změny dávkování.

### Kombinace pioglitazonu a inzulínových léčivých přípravků

Pokud byl pioglitazon užíván v kombinaci s inzulínem, byly hlášeny případy srdečního selhání, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud je zvažována léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem Ryzodeg. Pokud je tato kombinace použita, musí být pacienti sledováni s ohledem na známky a příznaky srdečního selhání, zvýšení hmotnosti a edém. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků.

### Poruchy zraku

Intenzifikovaná léčba inzulínem s prudkým zlepšením glykemické kontroly může být spojena s přechodným zhoršením diabetické retinopatie, zatímco dlouhodobé zlepšení glykemické kontroly snižuje riziko progresu diabetické retinopatie.

### Zamezení náhodné záměně

Pacienty je zapotřebí poučit, aby před každou injekcí kontrolovali štítek inzulínu, aby nedošlo k náhodné záměně mezi přípravkem Ryzodeg a jinými inzulínovými přípravky.

Pacienti musí vizuálně ověřit jednotky nastavené na počítadle dávky pera. Je proto nutné, aby pacienti, kteří si přípravek aplikují sami, byli schopni přečíst údaj na počítadle dávky pera. Pacienty, kteří jsou slepí nebo slabozrací, je třeba poučit, aby vždy požádali o pomoc druhou osobu, která má dobrý zrak a zkušenosti s používáním inzulínových aplikátorů.

Aby se zamezilo chybám v dávkování a možnému předávkování, pacienti ani zdravotnický personál nikdy nesmějí používat injekční stříkačku k natažení přípravku ze zásobní vložky předplněného pera.

V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace (viz bod 6.6).

#### Protilátky proti inzulínu

Podávání inzulínu může vyvolat tvorbu protilátek proti inzulínu. Ve vzácných případech může přítomnost těchto protilátek vyžadovat úpravu dávky inzulínu, aby se usměrnila tendence k hyper- či hypoglykémii.

#### Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v jedné dávce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

#### Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

U řady léčivých přípravků je známa interakce s glukózovým metabolismem.

#### Následující látky mohou snížit potřebu inzulínu

Perorální antidiabetika, agonisté receptoru GLP-1, inhibitory monoaminoxidázy (MAOI), beta-blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), salicyláty, anabolické steroidy a sulfonamidy.

#### Následující látky mohou zvýšit potřebu inzulínu

Perorální antikoncepce, thiazidy, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, sympatomimetika, růstový hormon a danazol.

Beta-blokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykemie.

Oktreotid/lanreotid může zvýšit nebo snížit potřebu inzulínu.

Alkohol může zesílit nebo snížit hypoglykemický účinek inzulínu.

### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

#### Těhotenství

S použitím tohoto léčivého přípravku u těhotných žen neexistují žádné klinické zkušenosti.

Co se týče embryotoxicity a teratogenity, reprodukční studie na zvířatech neprokázaly žádný rozdíl mezi inzulínem degludek a humánním inzulínem.

Všeobecně se doporučuje u těhotných žen s diabetem zvýšená kontrola a monitorování glukózy v krvi během těhotenství a při plánování těhotenství. Potřeba inzulínu obvykle v prvním trimestru klesá a zvyšuje se následně během druhého a třetího trimestru. Po porodu se potřeba inzulínu za normálních okolností rychle vrátí k hodnotám před těhotenstvím.

## Kojení

S používáním přípravku Ryzodeg během kojení neexistují žádné klinické zkušenosti. U potkanů se inzulín degludek vylučoval do mléka. Koncentrace v mléku byla nižší než v plazmě.

Není známo, zda se inzulín degludek/inzulín aspart vylučuje do lidského mateřského mléka. Neočekávají se žádné metabolické efekty na kojené novorozence/děti.

## Fertilita

Reprodukční studie na zvířatech s inzulínem degludek neodhalily žádné nežádoucí účinky na fertilitu.

### **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Tento léčivý přípravek nemá žádný či má jen nepatrný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Nicméně pacientova schopnost koncentrace a reakce se může v důsledku hypoglykemie snížit. Uvedená skutečnost může znamenat riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení motorového vozidla nebo obsluhování strojů).

Pacienti musí být poučeni o opatřeních, jak se vyvarovat vzniku hypoglykemie při řízení. To je zvláště důležité především u pacientů, kteří mají malé nebo žádné varovné příznaky hypoglykemie nebo kteří mají časté epizody hypoglykemie. V těchto případech je třeba vhodnost řízení zvážit.

### **4.8 Nežádoucí účinky**

#### Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášeným nežádoucím účinkem během léčby je hypoglykemie (viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“ níže).

#### Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Nežádoucí účinky uvedené níže jsou založeny na údajích z klinických studií a jsou klasifikovány podle třídy orgánových systémů MedDRA. Frekvence výskytu jsou definovány podle následující konvence: Velmi časté ( $\geq 1/10$ ), časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ), vzácné ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ), velmi vzácné ( $< 1/10\,000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

<b>Třída orgánových systémů</b>	<b>Frekvence</b>	<b>Nežádoucí účinek</b>
Poruchy imunitního systému	Vzácné	Hypersenzitivita Kopřivka
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Hypoglykemie
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Není známo	Lipodystrofie Kožní amyloidóza <sup>†</sup>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Časté	Reakce v místě vpichu
	Méně časté	Periferní edém

<sup>†</sup> Nežádoucí účinky z postmarketingových zdrojů.

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

##### Poruchy imunitního systému

Při použití inzulínových přípravků může dojít k alergickým reakcím. Okamžité alergické reakce na samotný inzulín nebo pomocné látky mohou potenciálně ohrozit život pacienta.

U přípravku Ryzodeg byly vzácně hlášeny hypersenzitivita (manifestována jako otok jazyka a rtů, průjem, nauzea, únava a svědění) a kopřivka.

##### Hypoglykemie

Hypoglykemie se může objevit v případě, že dávka inzulínu je příliš vysoká oproti jeho potřebě. Těžká hypoglykemie může vést k bezvědomí a/nebo křečím a může vyústit v přechodné nebo trvalé poškození mozkové funkce či dokonce v úmrtí. Symptomy hypoglykemie se obvykle objevují náhle. Mohou zahrnovat studený pot, chladnou bledou pokožku, únavu, nervozitu nebo třes, úzkost, neobvyklou

vyčerpanost nebo slabost, zmatenost, problémy s koncentrací, ospalost, přílišný hlad, změny vidění, bolest hlavy, nauzeu a palpaci.

#### Poruchy kůže a podkožní tkáň

V místě vpichu se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipoatrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulínu. Průběžné střídání místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předejít (viz bod 4.4).

#### Reakce v místě vpichu

U pacientů léčených přípravkem Ryzodeg se objevily reakce v místě vpichu (včetně hematomu v místě vpichu, bolesti, krvácení, zarudnutí, uzlíků, otoku, změny zabarvení kůže, svědění, pocitu tepla v místě vpichu a zduření v místě vpichu). Tyto reakce jsou obvykle mírné a přechodné a normálně vymizí během pokračování léčby.

#### Pediatrická populace

Přípravek Ryzodeg byl při studiu farmakokinetických vlastností podáván dětem a dospívajícím do 18 let (viz bod 5.2). Bezpečnost a účinnost přípravku byly prokázány v klinickém hodnocení u dětí ve věku od 2 let a mladších 18 let. Frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u pediatrické populace nevykazují rozdíly oproti zkušenostem v obecné diabetické populaci s výjimkou náznaků vyššího výskytu závažných hypoglykemických příhod u pediatrické populace, zvláště u dětí ve věku 2 – 5 let, v porovnání s režimem bazál-bolus (viz bod 4.2, 4.4 a 5.1).

#### Další zvláštní skupiny pacientů

Na základě zdrojů z klinických studií nenaznačují frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků pozorovaných u starších pacientů a u pacientů s poruchou funkce ledvin či jater žádné rozdíly oproti širším zkušenostem v obecné populaci.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Přesnou nadměrnou dávku inzulínu nelze definovat. Hypoglykemie se však může vyvíjet postupně přes jednotlivá stádia, pokud se pacientovi podává více inzulínu, než je zapotřebí:

- Mírné hypoglykemické epizody lze léčit perorálním podáním glukózy nebo jiných potravin obsahujících cukr. Proto se pacientům doporučuje, aby s sebou vždy nosili potraviny s obsahem cukru.
- Závažné hypoglykemické příhody, kdy si pacient není sám schopen zajistit léčbu, lze léčit intramuskulárním nebo subkutánním podáním glukagonu (0,5 až 1 mg) zaškolenou osobou nebo intravenózní aplikací glukózy zdravotnickým pracovníkem. Glukózu je též nutné podat intravenózně, jestliže pacient nereaguje na glukagon do 10 až 15 minut. Jakmile se pacient probere k vědomí, doporučuje se podat mu perorálně sacharidy jako prevenci relapsu.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetika. Inzulíny a analogy střednědobě nebo dlouhodobě působící v kombinaci s rychle působícími, k injekční aplikaci, ATC kód: A10AD06

#### Mechanismus účinku

Inzulin degludek a inzulin aspart se specificky vážou na lidský inzulinový receptor a mají stejné farmakologické účinky jako lidský inzulin.

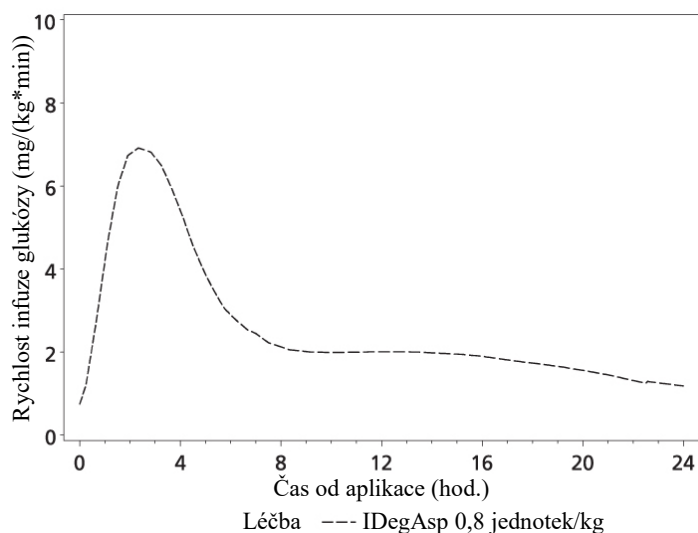
Účinek inzulínu na snížení hladiny glukózy v krvi je způsoben usnadněným vychytáváním glukózy, které následuje po navázání inzulínu na receptory svalových a tukových buněk, a současnou inhibicí výdeje glukózy z jater.

#### Farmakodynamické účinky

Farmakodynamický účinek přípravku Ryzodeg je u jeho dvou složek výrazně oddělen (obrázek 1); výsledný profil účinku odráží jednotlivé složky – rychle působící inzulin aspart a bazální složku inzulin degludek.

Bazální složka v přípravku Ryzodeg (inzulin degludek) vytváří po subkutánní aplikaci rozpustné multihexamery vedoucí ke vzniku depotního úložiště, z něhož se inzulin degludek postupně a pomalu absorbují do oběhu. To vede k rovnoměrnému a stabilnímu účinku na snížení hladiny glukózy. Tento účinek je ve směsi s inzulínem aspart zachován a neinterferuje s monomery inzulínu aspart s rychlým účinkem.

Ryzodeg má rychlý nástup účinku, k němuž dochází brzy po aplikaci, takže zajistí postprandiální pokrytí, zatímco bazální složka má naopak plochý a stabilní profil účinku poskytující kontinuální pokrytí bazální potřeby inzulínu. Jedna dávka přípravku Ryzodeg účinkuje déle než 24 hodin.



**Obrázek 1: Farmakodynamika, jedna dávka – Střední profil rychlosti infuze glukózy – Pacienti s diabetem 1. typu – 0,8 jednotek/kg Ryzodeg – studie 3539**

Celkový a maximální účinek přípravku Ryzodeg na snížení hladiny glukózy se s rostoucími dávkami lineárně zvyšuje. Ustálený stav nastane po 2–3 dnech aplikace přípravku.

Z hlediska farmakodynamického účinku tohoto léčivého přípravku není mezi staršími a mladšími pacienty žádný rozdíl.

#### Klinická účinnost a bezpečnost

Bylo provedeno sedm multinárodních randomizovaných kontrolovaných otevřených klinických studií k cílovým hodnotám (treat-to-target) v rozmezí 26 a 52 týdnů s celkově 1 761 pacienty s diabetem mellitem vystavenými léčbě přípravkem Ryzodeg (1 studie zahrnovala 362 pacientů s diabetem mellitem 1. typu a 6 studií zahrnovalo 1 399 pacientů s diabetem mellitem 2. typu). Ryzodeg podávaný jednou denně o.d. byl srovnáván s inzulínem glargin (100 jednotek/ml) (IGlar) o.d. ve dvou hodnoceních u diabetu mellitu 2. typu (tabulka 1). Ryzodeg b.i.d. byl srovnáván s bifázickým inzulínem aspart 30 (BIAsp 30) b.i.d. ve dvou studiích u diabetu mellitu 2. typu (tabulka 2) a v jednom hodnocení u diabetu mellitu 2. typu s inzulínem degludek (IDeg) o.d. plus inzulín aspart (IAsp) 2–4krát denně. V jednom hodnocení u diabetu mellitu 2. typu byl Ryzodeg o.d. srovnáván s inzulínem glargin (IGlar) o.d.



plus IAsp o.d. Po 26 týdnech léčby mohla být dávka přípravku Ryzodeg rozdělena do b.i.d. Ve všech hodnoceních byla u diabetu mellitu 2. typu povolena perorální antidiabetika (PAD). Ryzodeg o.d. plus inzulin aspart (IAsp) byly také srovnány s inzulinem detemir (IDet) plus IAsp podávanými jednou (o.d.) nebo dvakrát denně (b.i.d.) u diabetu mellitu 1. typu (tabulka 3).

Při léčbě pacientů k cílovým hodnotám (treat-to-target) byla prokázána non-inferiorita změny HbA<sub>1c</sub> (porovnávání výchozího stavu se stavem na konci studie) v 6 ze 7 studií ve srovnání se všemi porovnávanými přípravky. Non-inferiorita nebyla prokázána v jedné studii (srovnání IDegAsp b.i.d. s IDeg o.d. plus IAsp 2–4krát denně u diabetu mellitu 2. typu).

Po dlouhodobé léčbě přípravkem Ryzodeg nedochází ke klinicky relevantní produkci protilátek proti inzulinu.

#### *Pacienti s diabetem mellitem 2. typu*

Ve dvou studiích kombinujících inzulin s PAD, v nichž byli zařazeni pacienti s diabetem 2. typu inzulin naivní (zahájení podávání inzulinu) i pacienti již inzulin užívající (intenzifikace inzulinu), se u přípravku Ryzodeg podávaného o.d. prokázala podobná glykemická kontrola (HbA<sub>1c</sub>) ve srovnání s IGlár podávaným v souladu s SPC (tabulka 1). Protože Ryzodeg obsahuje rychle působící prandiální inzulin (inzulin aspart), vykazoval Ryzodeg při podání během jídla zlepšenou postprandiální glykemickou kontrolu ve srovnání s podávaným samotným bazálním inzulinem (výsledky studie jsou uvedeny v tabulce 1). U přípravku Ryzodeg byla ve srovnání s inzulinem IGlár pozorována nižší frekvence noční hypoglykemie (definované jako příhody mezi půlnocí a 6. hodinou ranní potvrzené plazmatickou hladinou glukózy < 3,1 mmol/l nebo pacientovou potřebou pomoci třetí stranou) (tabulka 1).

Přípravek Ryzodeg b.i.d. vykazoval u pacientů s diabetem mellitem 2. typu podobnou kontrolu hladiny glukózy (HbA<sub>1c</sub>) jako BIAsp 30 při dávkování b.i.d. Vykazuje výraznější zlepšení hladiny glukózy nalačno oproti pacientům léčeným inzulinem BIAsp 30. Ryzodeg vykazuje nižší frekvenci celkové i noční hypoglykemie (tabulka 2).

Ryzodeg b.i.d. byl srovnáván s IDeg o.d. plus IAsp (2–4 injekce denně) u pacientů s diabetem mellitem 2. typu léčených bazálním inzulinem, kteří potřebovali intenzifikaci léčby inzulinem v době jídla. Návrh studie zahrnoval standardizovaný léčebný plán, avšak umožňoval určité úpravy, aby vyhovoval individuálním potřebám. Po 26 týdnech obě léčby zlepšily glykemickou kontrolu s odhadovaným průměrným snížením s přípravkem Ryzodeg (-1,23%) oproti IDeg plus IAsp (-1,42%) pro primární cílový bod změny oproti výchozí hodnotě HbA<sub>1c</sub>. Předem stanovené rozmezí non-inferiority 0,4% [-0,18; 0,18] nebylo splněno. Mezi těmito dvěma léčebnými skupinami nebyly žádné statisticky významné rozdíly.

V jednom hodnocení u pacientů s diabetem mellitem 2. typu léčených bazálním inzulinem, kteří potřebovali intenzifikaci léčby inzulinem v době jídla, byl Ryzodeg o.d. srovnáván s IGlár o.d. plus IAsp o.d. po dobu 26 týdnů. Po 26 týdnech, mohla být dávka přípravku Ryzodeg rozdělena do dávkování b.i.d. u větve s Ryzodeg a ve větvi s IGlár mohly být aplikovány dodatečné dávky IAsp při dalších jídlech (až 3krát denně). Návrh studie zahrnoval standardizovaný léčebný plán, avšak umožňoval určité úpravy, aby vyhovoval individuálním potřebám. Po 26 týdnech Ryzodeg o.d. prokázal podobnou glykemickou kontrolu (HbA<sub>1c</sub>) ve srovnání s IGlár o.d. plus IAsp o.d. (odhadovaná průměrná snížení jsou -1,01% vs. -1,09%). Po 38 týdnech Ryzodeg o.d. nebo b.i.d. prokázal podobnou glykemickou kontrolu (HbA<sub>1c</sub>) ve srovnání s IGlár o.d. plus IAsp 1–3krát denně (odhadovaná průměrná snížení jsou -1,17% vs. -1,26%). Během 26 týdnů Ryzodeg prokázal ve srovnání s IGlár o.d. plus IAsp nižší četnost nočních hypoglykemií (odhadovaná četnost 0,42 vs. 0,76 u jednoho pacienta za rok léčby) a 38 týdnů (odhadovaná četnost 0,51 vs. 0,83 u jednoho pacienta za rok léčby).

#### *Pacienti s diabetem mellitem 1. typu*

U pacientů s diabetem mellitem 1. typu vede léčba přípravkem Ryzodeg o.d. s inzulinem IAsp u ostatních jídel k podobné kontrole hladiny glukózy (HbA<sub>1c</sub> a plazmatická hladina glukózy nalačno) s nižší frekvencí noční hypoglykemie ve srovnání s režimem bazál-bolus u inzulinu IDet plus IAsp u všech jídel (tabulka 3).

Po dlouhodobé léčbě přípravkem Ryzodeg nedochází ke klinicky relevantní produkci protilátek proti inzulínu.

**Tabulka 1 Výsledky dvou 26týdenních studií u diabetu mellitu 2. typu s přípravkem Ryzodeg podávaným jednou denně**

	<b>Ryzodeg (o.d.)<sup>1</sup></b> Pacienti inzulín naivní	<b>IGlar (o.d.)<sup>1</sup></b> Pacienti inzulín naivní	<b>Ryzodeg (o.d.)<sup>2</sup></b> Pacienti užívající inzulín	<b>IGlar (o.d.)<sup>2</sup></b> Pacienti užívající inzulín
N	266	263	230	233
<b>Průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Konec studie	7,2	7,2	7,3	7,4
Průměrná změna	-1,65	-1,72	-0,98	-1,00
	<i>Rozdíl: 0,03 [-0,14; 0,20]</i>		<i>Rozdíl: -0,03 [-0,20; 0,14]</i>	
<b>Plazmatická hladina glukózy na lačno (FPG) (mmol/l)</b>				
Konec studie	6,8	6,3	6,3	6,0
Průměrná změna	-3,32	-4,02	-1,68	-1,88
	<i>Rozdíl: 0,51 [0,09; 0,93]</i>		<i>Rozdíl: 0,33 [-0,11; 0,77]</i>	
<b>Nárůst postprandiální hladiny glukózy 90 minut po podání jídla (plazma) (mmol/l)</b>				
Konec studie	1,9	3,4	1,2	2,6
Průměrná změna	-1,5	-0,3	-1,5	-0,6
<b>Výskyt hypoglykemie (u jednoho pacienta za rok léčby)</b>				
Závažná	0,01	0,01	0,00	0,04
Potvrzená <sup>3</sup>	4,23	1,85	4,31	3,20
	<i>Poměr: 2,17 [1,59; 2,94]</i>		<i>Poměr: 1,43 [1,07; 1,92]</i>	
Noční potvrzená <sup>3</sup>	0,19	0,46	0,82	1,01
	<i>Poměr: 0,29 [0,13; 0,65]</i>		<i>Poměr: 0,80 [0,49; 1,30]</i>	

<sup>1</sup> Režim dávkování jednou denně + metformin

<sup>2</sup> Režim dávkování jednou denně + metformin ± pioglitazon ± inhibitor DPP-4

<sup>3</sup> Potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody potvrzené plazmatickou hladinou glukózy < 3,1 mmol/l nebo pacientovou potřebou pomoci třetí stranou. Noční potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody mezi půlnocí a 6. hodinou ránní.

**Tabulka 2 Výsledky dvou 26týdenních studií u diabetu mellitu 2. typu s přípravkem Ryzodeg podávaným dvakrát denně**

	<b>Ryzodeg</b> (b.i.d.) <sup>1</sup> Pacienti užívající inzulín	<b>BIAsp 30</b> (b.i.d.) <sup>1</sup> Pacienti užívající inzulín	<b>Ryzodeg (b.i.d.)<sup>2</sup></b> Pacienti užívající inzulín	<b>BIAsp 30</b> (b.i.d.) <sup>2</sup> Pacienti užívající inzulín
N	224	222	280	142
<b>Průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>				
Konec studie	7,1	7,1	7,1	7,0
Průměrná změna	-1,28	-1,30	-1,38	-1,42
	<i>Rozdíl: -0,03 [-0,18; 0,13]</i>		<i>Rozdíl: 0,05 [-0,10; 0,20]</i>	
<b>FPG (mmol/l)</b>				
Konec studie	5,8	6,8	5,4	6,5
Průměrná změna	-3,09	-1,76	-2,55	-1,47
	<i>Rozdíl: -1,14 [-1,53; -0,76]</i>		<i>Rozdíl: -1,06 [-1,43; -0,70]</i>	
<b>Výskyt hypoglykemie (u jednoho pacienta za rok léčby)</b>				
Závažná	0,09	0,25	0,05	0,03

Potvrzená <sup>3</sup>	9,72	13,96	9,56	9,52
	<i>Poměr: 0,68 [0,52; 0,89]</i>		<i>Poměr: 1,00 [0,76; 1,32]</i>	
Noční potvrzená <sup>3</sup>	0,74	2,53	1,11	1,55
	<i>Poměr: 0,27 [0,18; 0,41]</i>		<i>Poměr: 0,67 [0,43; 1,06]</i>	

<sup>1</sup> Režim dávkování dvakrát denně ± metformin ± pioglitazon ± inhibitor DPP-4

<sup>2</sup> Režim dávkování dvakrát denně ± metformin

<sup>3</sup> Potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody potvrzené plazmatickou hladinou glukózy < 3,1 mmol/l nebo pacientovou potřebou pomoci třetí stranou. Noční potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody mezi půlnocí a 6. hodinou ránní.

**Tabulka 3 Výsledky 26týdenní studie u diabetu mellitu 1. typu s přípravkem Ryzodeg jednou denně**

	Ryzodeg (o.d.) <sup>1</sup>	IDet (o.d./b.i.d.) <sup>2</sup>
N	366	182
<b>Průměrná hodnota HbA<sub>1c</sub> (%)</b>		
Konec studie	7,6	7,6
Průměrná změna	-0,73	-0,68
	<i>Rozdíl: -0,05 [-0,18; 0,08]</i>	
<b>FPG (mmol/l)</b>		
Konec studie	8,7	8,6
Průměrná změna	-1,61	-2,41
	<i>Rozdíl: 0,23 [-0,46; 0,91]</i>	
<b>Výskyt hypoglykemie (u jednoho pacienta za rok léčby)</b>		
Závažná	0,33	0,42
Potvrzená <sup>3</sup>	39,2	44,3
	<i>Poměr: 0,91 [0,76; 1,09]</i>	
Noční potvrzená <sup>3</sup>	3,71	5,72
	<i>Poměr: 0,63 [0,49; 0,81]</i>	

<sup>1</sup> Režim dávkování jednou denně + inzulín aspart pokrývající prandiální potřebu inzulínu

<sup>2</sup> Režim dávkování jednou nebo dvakrát denně + inzulín aspart pokrývající prandiální potřebu inzulínu

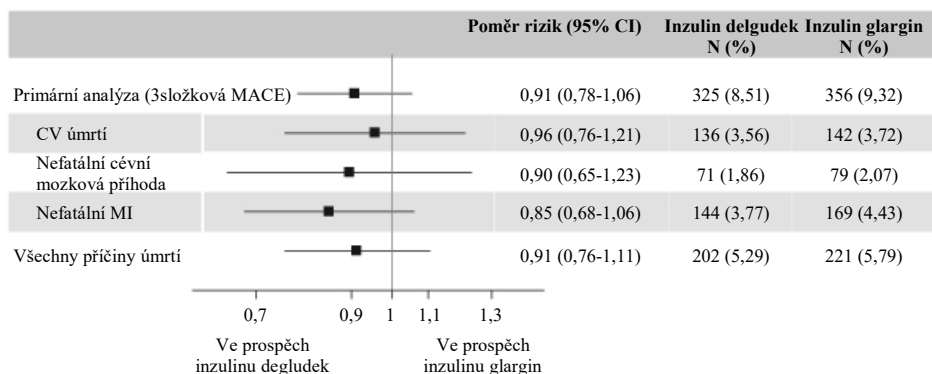
<sup>3</sup> Potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody potvrzené plazmatickou hladinou glukózy < 3,1 mmol/l nebo pacientovou potřebou pomoci třetí stranou. Noční potvrzená hypoglykemie byla definována jako příhody mezi půlnocí a 6. hodinou ránní.

### Kardiovaskulární bezpečnost

Studie DEVOTE byla randomizovaná, dvojitě zaslepená klinická studie řízená událostmi se zaměřením na inzulín degludek, složku přípravku Ryzodeg s dlouhodobým účinkem. Studie měla střední dobu trvání 2 roky a srovnávala kardiovaskulární bezpečnost inzulínu degludek oproti inzulínu glargin (100 jednotek/ml) u 7 637 pacientů s diabetem mellitem 2. typu s vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod.

Předmětem primární analýzy byl čas od randomizace do prvního výskytu závažné nežádoucí kardiovaskulární příčiny (MACE) sestávající z 3 složek definovaných jako úmrtí z kardiovaskulární příčiny, nefatální infarkt myokardu či nefatální cévní mozková příhoda (3složková MACE). Studie byla navržena jako non-inferiorní studie k vyloučení předem definované hranice rizika MACE 1,3 pro poměr rizik (HR) u inzulínu degludek v porovnání s inzulínem glargin. Kardiovaskulární bezpečnost inzulínu degludek ve srovnání s inzulínem glargin byla potvrzena (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (obr. 2).

Výsledky analýz jednotlivých podskupin (např. pohlaví, trvání diabetu, skupina dle CV rizika a dle předchozího inzulínového režimu) byly v souladu s primární analýzou. Výchozí hodnota HbA<sub>1c</sub> byla u obou léčených skupin 8,4 % a po 2 letech byla hodnota HbA<sub>1c</sub> u inzulínu degludek i inzulínu glargin 7,5 %.



N: počet subjektů s první příhodou potvrzenou EAC po dobu trvání studie. %: Procento subjektů s první příhodou potvrzenou EAC, vztaženo k počtu randomizovaných subjektů. EAC: Event adjudication committee CV: kardiovaskulární. MI: infarkt myokardu. CI: 95% interval spolehlivosti.

## Obrázek 2 čárový graf - analýza 3složkové MACE a individuálních kardiovaskulárních cílových parametrů ve studii DEVOTE

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Ryzodeg u následujících skupin:

- Novorozenci a děti od narození do 12 měsíců věku s diabetem mellitem 1. typu
- U všech podskupin pediatrické populace s diabetem mellitem 2. typu (viz bod 4.2, informace o pediatrickém použití).

Účinnost a bezpečnost přípravku Ryzodeg byly studovány v randomizované kontrolované klinické studii u dětí a dospívajících s diabetem mellitem 1. typu po dobu 16 týdnů (n=362). Větev léčená přípravkem Ryzodeg se skládala ze 40 léčených dětí ve věku 2–5 let, 61 dětí ve věku 6–11 let a 80 dospívajících ve věku 12–17 let. V týdnu 16 prokázal Ryzodeg, podávaný jednou denně s hlavním jídlem a s inzulinem aspart podávaným s ostatními jídly, podobné snížení HbA<sub>1c</sub> jako komparátor inzulin detemir podávaný jednou nebo dvakrát denně spolu s inzulinem aspart v době jídla. Rovněž FPG a SMPG nevykazovaly žádné rozdíly. V 16. týdnu byla průměrná celková denní dávka inzulinu 0,88 jednotky/kg ve větví s přípravkem Ryzodeg oproti 1,01 jednotky/kg ve větví s inzulinem detemir. Výskyt potvrzených hypoglykemických příhod na jednoho pacienta/ a rok léčby (definice ISPAD 2009: 46,23 oproti 49,55) a nočních potvrzených hypoglykemií (5,77 oproti 5,40) byl srovnatelný u přípravku Ryzodeg s inzulinem detemir, zatímco výskyt závažné hypoglykemie (0,26 oproti 0,07) byl vyšší ve větví léčené přípravkem Ryzodeg. Tento rozdíl však nebyl statisticky významný. V každé skupině bylo hlášeno několik závažných hypoglykemických příhod. Pozorovaný výskyt závažných hypoglykemických příhod ve větví léčené přípravkem Ryzodeg byl vyšší u subjektů ve věku 2–5 let v porovnání se subjekty ve věku 6–11 let či 12–17 let (0,42 oproti 0,21 respektive 0,21). Vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti u dospívajících pacientů s diabetem mellitem 2. typu bylo provedeno s použitím dat dospívajících a dospělých pacientů s diabetem mellitem 1. typu a dospělých pacientů s diabetem mellitem 2. typu. Toto posouzení podporuje použití přípravku Ryzodeg u dospívajících pacientů s diabetem mellitem 2. typu.

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Po subkutánním podání vzniknou rozpustné a stabilní multihexamery inzulinu degludek, jež vytvoří depotní úložiště inzulinu v podkožní tkáni. Neinterferují však s rychlým uvolňováním monomerů inzulinu aspart do krevního oběhu. Monomery inzulinu degludek se postupně oddělují z multihexamerů, což vede k pomalému a kontinuálnímu uvolňování inzulinu degludek do krevního oběhu. Ustáleného stavu koncentrace bazální složky (inzulin degludek) v séru je dosaženo po 2–3 dnech denního podávání přípravku Ryzodeg.

Charakteristická rychlá absorpce již dobře známého inzulinu aspart zůstává v přípravku Ryzodeg zachována. Farmakokinetický profil inzulinu aspart nastupuje 14 minut po aplikaci s maximální koncentrací po 72 minutách.

### Distribuce

Afinita inzulínu degludek k sérovému albumínu odpovídá >99 % vazebnosti na plazmatické proteiny v lidské plazmě. Inzulín aspart má nízkou vazbovost na plazmatické proteiny (<10 %) podobnou vazbovostí s rekombinantním humánním inzulínem.

### Biotransformace

Odbourávání inzulínů degludek a aspart je podobné jako u humánního inzulínu; všechny vzniklé metabolity jsou inaktivní.

### Eliminace z organismu

Poločas eliminace po subkutánním podání přípravku Ryzodeg je určen rychlostí absorpce z podkožní tkáň. Poločas bazální složky (inzulín degludek) v ustáleném stavu je 25 hodin nezávisle na dávce.

### Linearita

Celková expozice přípravkem Ryzodeg proporcionálně roste se zvyšující se dávkou bazální složky (inzulín degludek) a prandiální složky (inzulín aspart) u diabetu mellitu 1. typu i 2. typu.

### Pohlaví

Ve farmakokinetických vlastnostech přípravku Ryzodeg se nevyskytují rozdíly ve vztahu k pohlavím.

### Starší pacienti, rasa, porucha funkce ledvin a jater

Nebyly zjištěny klinicky relevantní rozdíly ve farmakokinetice přípravku Ryzodeg mezi staršími a mladšími dospělými pacienty, mezi rasami nebo mezi zdravými subjekty a pacienty s poruchou ledvin nebo jater.

### Pediatrická populace

Farmakokinetické vlastnosti přípravku Ryzodeg u diabetu mellitu 1. typu po podání jedné dávky byly zkoumány u dětí (6–11 let) a dospívajících (12–18 let) a srovnány s dospělými.

Byly zkoumány farmakokinetické vlastnosti inzulínu degludek, složky přípravku Ryzodeg, v ustáleném stavu za použití populační farmakokinetické analýzy u dětí ve věku do 1 roku.

Celková expozice a maximální koncentrace inzulínu aspart byly u dětí vyšší než u dospělých a u dospívajících a dospělých byly podobné.

Farmakokinetické vlastnosti inzulínu degludek u dětí (1–11 let) a dospívajících (12–18 let) byly v ustáleném stavu srovnatelné s farmakokinetickými vlastnostmi pozorovanými u dospělých s diabetem mellitem 1. typu. Celková expozice inzulínu degludek po podání jedné dávky byla však u dětí a dospívajících vyšší než u dospělých s diabetem mellitem 1. typu.

## **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Neklinické údaje získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity neodhalily žádné bezpečnostní riziko pro člověka.

Poměr mitogenního k metabolickému potenciálu inzulínu degludek je srovnatelný s tímto poměrem pro lidský inzulín.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Glycerol

Metakresol

Fenol

Chlorid sodný

Dihydrát zinkum-acetátu

Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)  
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)  
Voda pro injekci

## 6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

Látky přidané k přípravku Ryzodeg mohou způsobit odbourávání inzulínu degludek a/nebo inzulínu aspart.

Přípravek Ryzodeg se nesmí přidávat do infuzních roztoků.

## 6.3 Doba použitelnosti

30 měsíců.

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Po prvním otevření, nebo pokud přípravek nosíte jako zásobní, lze uchovávat maximálně 4 týdny. Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Lze uchovávat v chladničce (2 °C – 8 °C). Ponechávejte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

Po prvním otevření, nebo pokud přípravek nosíte jako zásobní, lze uchovávat maximálně 4 týdny. Neuchovávejte při teplotě nad 30 °C. Chraňte před chladem. Uchovávejte zásobní vložky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

## 6.4 Zvláštní opatření pro uchování

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

*Před prvním použitím:*

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení.

Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

*Před prvním použitím:*

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.

Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení.

Uchovávejte zásobní vložky v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchování tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

## 6.5 Druh obalu a obsah balení

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

3 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I) s pístem (halobutyl) a laminovaným pryžovým uzávěrem (halobutyl/polyisopren), zásobní vložka je vložena v předplněném jednorázovém peru pro vícenásobné dávkování zhotoveném z polypropylenu.

Velikosti balení jsou 1 (s jehlami nebo bez jehel) a 5 (bez jehel) předplněných per a vícečetné balení obsahující 10 (2 balení po 5) předplněných per (bez jehel).

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

3 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I) s pístem (halobutyl) a laminovaným pryžovým uzávěrem (halobutyl/polyisopren) v krabičce.

Velikosti balení jsou 5 nebo 10 zásobních vložek.  
Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Tento léčivý přípravek je určen k použití pouze jednou osobou. Nesmí se znovu naplňovat.

Přípravek Ryzodeg nesmí být použit v případě, že roztok není čirý a bezbarvý.

Přípravek Ryzodeg, který byl zmražen, nesmí být použit.

Před každým použitím musí být vždy nasazena nová jehla. Jehly se nesmějí opakovaně používat.  
Pacient musí po každé aplikaci jehlu zlikvidovat.

V případě, že je jehla ucpaná, musejí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynu pro použití, který je součástí příbalové informace.

Veškerý odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Podrobné pokyny k použití naleznete v příbalové informaci.

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

Předplněné pero (FlexTouch) je určeno k použití s injekčními jehlami NovoFine/NovoTwist o délce až 8 mm. Umožňuje nastavit dávky o 1–80 jednotkách v přírůstcích po 1 jednotce. Je třeba postupovat podle detailního návodu přiloženého k předplněnému peru.

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

Zásobní vložka (Penfill) je určena k použití spolu s aplikátory Novo Nordisk (prostředky k opakovanému použití, nejsou součástí balení) a injekčními jehlami NovoFine/NovoTwist o délce až 8 mm. Je třeba postupovat podle podrobného návodu přiloženého k aplikátoru.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

## **8. REGISTRACNÍ ČÍSLA**

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v předplněném peru

EU/1/12/806/001  
EU/1/12/806/002  
EU/1/12/806/003  
EU/1/12/806/004  
EU/1/12/806/005

### Ryzodeg 100 jednotek/ml injekční roztok v zásobní vložce

EU/1/12/806/007  
EU/1/12/806/008

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 21. ledna 2013

Datum posledního prodloužení registrace: 21. září 2017

#### **10. DATUM REVIZE TEXTU**

07/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.