ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen
Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec/Insulin aspart* im Verhältnis 70/30 (entsprechend 2,56 mg Insulin degludec und 1,05 mg Insulin aspart).

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen
Ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec/Insulin aspart in 3 ml Lösung.

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone
Eine Patrone enthält 300 Einheiten Insulin degludec/Insulin aspart in 3 ml Lösung.

*Gentechnisch hergestellt mit Hilfe von rekombinanter DNS in *Saccharomyces cerevisiae*.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen
Injektionslösung (FlexTouch).

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone
Injektionslösung (Penfill).

Klare, farblose, neutrale Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung des Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Dieses Arzneimittel ist ein lösliches Insulinarzneimittel bestehend aus dem Basalinsulin Insulin degludec und dem schnell wirkenden mahlzeitenbezogenen Insulin aspart.

Die Wirkstärke von Insulinanaloga, einschließlich Ryzodeg, wird in Einheiten ausgedrückt. Eine (1) Einheit dieses Insulins entspricht 1 Internationalen Einheit Humaninsulin, 1 Einheit Insulin glargin, 1 Einheit Insulin detemir oder 1 Einheit biphasischem Insulin aspart.

Ryzodeg muss entsprechend dem individuellen Bedarf des Patienten dosiert werden. Dosisanpassungen sollten sich nach den Nüchternplasmaglucosemessungen richten.

Eine Anpassung der Dosis kann bei verstärkter körperlicher Aktivität, Änderung der Ernährungsgewohnheiten oder während Begleiterkrankungen notwendig sein.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
Ryzodeg kann einmal oder zweimal täglich mit der (den) Hauptmahlzeit(en) allein, in Kombination mit oralen Antidiabetika und in Kombination mit Bolusinsulin (siehe Abschnitt 5.1) angewendet werden. Wenn Ryzodeg einmal täglich angewendet wird, sollte eine Umstellung auf eine zweimal tägliche Gabe in Betracht gezogen werden, sobald höhere Dosen erforderlich sind, um z. B. Hypoglykämien zu vermeiden. Die Dosis sollte basierend auf dem individuellen Bedarf des Patienten aufgeteilt werden und zu den Hauptmahlzeiten angewendet werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
Ryzodeg kann einmal täglich zur Mahlzeit in Kombination mit kurz/schnell wirkendem Insulin zu den übrigen Mahlzeiten angewendet werden.

Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung
Bei Ryzodeg ist eine flexible Anpassung der Zeit der Insulinanwendung möglich, sofern es immer zur (zu den) Hauptmahlzeit(en) angewendet wird.

Wird eine Anwendung dieses Arzneimittels versehentlich ausgelassen, kann sich der Patient die ausgelassene Dosis mit der nächsten Hauptmahlzeit am selben Tag geben und anschließend zum gewohnten Dosierungsschema zurückkehren. Patienten dürfen sich wegen einer vergessenen Dosis keine Extradosis geben.

Anfangsphase
Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
Die empfohlene anfängliche Gesamtdosis pro Tag liegt bei 10 Einheiten zur (zu) den Mahlzeit(en), gefolgt von einer individuellen Anpassung der Dosis.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
Die empfohlene anfängliche Dosis von Ryzodeg liegt bei 60–70 % des täglichen Gesamtbedarfs an Insulin.
Dieses Arzneimittel muss einmal täglich zur Mahlzeit in Kombination mit kurz/schnell wirkendem Insulin zu den übrigen Mahlzeiten angewendet werden, gefolgt von einer individuellen Anpassung der Dosis.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln
Eine engmaschige Überwachung des Blutzuckers während der Umstellung und in den nachfolgenden Wochen wird empfohlen. Dosis und Zeitpunkt der Gabe gleichzeitig angewendeter schnell oder kurz wirkender Insulinarzneimittel oder einer anderen begleitenden antidiabetischen Behandlung müssen eventuell angepasst werden.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
Patienten, die von einer Behandlung mit Basal- oder Mischinsulin mit einmal täglicher Gabe zu Ryzodeg wechseln, können eins zu eins auf eine einmal oder zweimal tägliche Gabe derselben Gesamtinsulindosis in Einheiten wie vorher umgestellt werden.

Patienten, die von einer Behandlung mit Basal- oder Mischinsulin mit mehrmals täglicher Gabe zu Ryzodeg wechseln, können eins zu eins auf eine einmal oder zweimal tägliche Gabe derselben Gesamtinsulindosis in Einheiten wie vorher umgestellt werden.

Patienten, die von einer Behandlung mit Basal-/Bolusinsulin zu Ryzodeg wechseln, müssen ihre Dosis je nach individuellem Bedarf anpassen. Im Allgemeinen erhalten die Patienten in der Anfangsphase dieselbe Anzahl an Basaleinheiten.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
Die für Ryzodeg empfohlene Anfangsdosis liegt bei 60–70 % des täglichen Gesamtbedarfs an Insulin in Kombination mit kurz/schnell wirkendem Insulin zu den verbleibenden Mahlzeiten, gefolgt von einer individuellen Anpassung der Dosis.

Spezielle Populationen
Ältere Patienten (≥ 65 Jahre alt)
Ryzodeg kann bei älteren Patienten angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nieren- und Leberfunktionsstörungen
Ryzodeg kann bei Patienten mit Nieren- und Leberfunktionsstörungen angewendet werden. Die Überwachung des Blutzuckers muss intensiviert und die Insulindosis individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche
Es liegen keine klinischen Erfahrungen zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern unter 2 Jahren vor.
Dieses Arzneimittel kann bei Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1). Wenn von einer anderen Insulintherapie auf Ryzodeg umgestellt wird, muss eine Dosisreduktion der Gesamtinsulindosis auf individueller Basis in Betracht gezogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Ryzodeg sollte bei Kindern zwischen 2 und 5 Jahren mit besonderer Vorsicht angewendet werden, da die Daten der klinischen Studie auf ein höheres Riskio einer schweren Hypoglykämie bei Kindern dieser Altersgruppe hinweisen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.1).

Art der Anwendung
Nur zur subkutanen Anwendung.

Dieses Arzneimittel darf nicht intravenös angewendet werden, da dies zu schweren Hypoglykämien führen kann.
Dieses Arzneimittel darf nicht intramuskulär angewendet werden, da dies die Resorption verändern könnte.
Dieses Arzneimittel darf nicht in Insulininfusionspumpen verwendet werden.
Dieses Arzneimittel darf nicht aus der Patrone des Fertigpens in eine Spritze aufgezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Ryzodeg wird subkutan mittels Injektion in die Bauchdecke, den Oberarm oder den Oberschenkel verabreicht. Innerhalb desselben Bereichs sind die Injektionsstellen stets regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.4. und 4.8).

Die Patienten müssen angewiesen werden, immer eine neue Nadel zu verwenden. Die Wiederverwendung von Nadeln eines Insulinpens erhöht das Risiko von verstopften Nadeln, was eine Unter- oder Überdosierung verursachen kann. Im Falle von vestopften Nadeln müssen Patienten den Anweisungen in der Bedienungsanleitung, die der Gebrauchsinformation angehängt ist, folgen (siehe Abschnitt 6.6).

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen
Ryzodeg wird in einem Fertigpen (FlexTouch) geliefert, der für die Anwendung mit NovoFine oder NovoTwist Injektionsnadeln vorgesehen ist. Der Fertigpen gibt 1–80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab.

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone
Ryzodeg wird in einer Patrone (Penfill) geliefert, die zur Anwendung mit Insulininjektionssystemen von Novo Nordisk und mit NovoFine oder NovoTwist Injektionsnadeln vorgesehen ist.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypoglykämie
Das Auslassen einer Mahlzeit oder ungeplante, anstrengende körperliche Aktivität kann zu einer Hypoglykämie führen.

Eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis im Verhältnis zum Insulinbedarf zu hoch ist (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9).
Bei Kindern sollte besonders darauf geachtet werden, dass die Insulindosis mit der Nahrungsaufnahme und den körperlichen Aktivitäten abgestimmt ist, um das Risiko einer Hypoglykämie zu minimieren. Ryzodeg kann bei Kindern und Jugendlichen, insbesondere bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren, im Vergleich zu einer Basal-Bolus-Therapie mit einem häufigeren Auftreten von schweren Hypoglykämien verbunden sein (siehe Abschnitt 5.1). In dieser Altersgruppe sollte Ryzodeg auf einer individuellen Basis in Betracht gezogen werden.

Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich beispielsweise durch eine intensivierte Insulintherapie deutlich verbessert hat, können die Warnsymptome einer Hypoglykämie verändert wahrnehmen und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes mellitus verschwinden möglicherweise die üblichen Warnsymptome.

Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen und Fieber, erhöhen in der Regel den Insulinbedarf des Patienten. Begleiterkrankungen der Nieren, Leber oder Erkrankungen mit Einfluss auf Nebennieren, Hirnanhangs- oder Schilddrüse können eine Anpassung der Insulindosis erforderlich machen.

Wie bei anderen Basalinsulinarzneimitteln oder Insulinarzneimitteln mit einer basalen Komponente kann die länger anhaltende Wirkung von Ryzodeg die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern.

Hyperglykämie
Bei Fällen von schwerer Hyperglykämie wird die Anwendung von schnell wirkendem Insulin empfohlen.

Eine unzureichende Dosierung und/oder das Unterbrechen der Therapie kann bei Patienten, die Insulin benötigen, zu Hyperglykämie und möglicherweise zu diabetischer Ketoazidose führen. Darüber hinaus können auch Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen, zu Hyperglykämie führen und dadurch einen erhöhten Insulinbedarf bewirken.

Die ersten Symptome einer Hyperglykämie entwickeln sich gewöhnlich allmählich über Stunden bzw. Tage. Dazu gehören Durstgefühl, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit sowie nach Aceton riechender Atem. Bei Diabetes mellitus Typ 1 können unbehandelte Hyperglykämien zu diabetischer Ketoazidose führen, die tödlich sein kann.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle regelmäßig zu wechseln, um das Risiko einer Lipodystrophie und einer kutanen Amyloidose zu reduzieren. Es besteht das potenzielle Risiko einer verzögerten Insulinresorption und einer schlechteren Blutzuckerkontrolle nach Insulininjektionen an Stellen mit diesen Reaktionen. Bei einem plötzlichen Wechsel der Injektionsstelle zu einem nicht betroffenen Bereich wurde darüber berichtet, dass dies zu Hypoglykämie führte. Nach einem Wechsel der Injektionsstelle von einem betroffenen zu einem nicht betroffenen Bereich wird eine Überwachung

des Blutzuckers empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.

Umstellung von anderen Insulinarzneimitteln
Die Umstellung eines Patienten auf einen anderen Insulintyp, -hersteller oder eine andere Insulinmarke muss unter medizinischer Überwachung erfolgen und kann eine Veränderung der Dosis erforderlich machen.

Kombination von Pioglitazon und Insulinarzneimitteln
Es gibt Spontanmeldungen von Herzinsuffizienz, wenn Pioglitazon in Kombination mit Insulin insbesondere Patienten mit Risikofaktoren für die Entwicklung von Herzinsuffizienz gegeben wurde. Dies sollte beachtet werden, falls eine Behandlung mit der Kombination von Pioglitazon und Ryzodeg erwogen wird. Falls die Kombination angewendet wird, müssen die Patienten hinsichtlich Anzeichen und Symptomen von Herzinsuffizienz, Gewichtszunahme und Ödemen beobachtet werden. Pioglitazon muss beim Auftreten jeder Verschlechterung kardialer Symptome abgesetzt werden.

Augenerkrankungen
Eine Intensivierung der Insulintherapie mit einer abrupten Verbesserung der Blutzuckereinstellung kann mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie verbunden sein, während eine langfristige Verbesserung der Blutzuckereinstellung das Risiko für ein Fortschreiten der diabetischen Retinopathie mindert.

Vermeidung von versehentlichen Verwechslungen
Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Insulin-Etikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen Ryzodeg und anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden.

Die Patienten müssen die eingestellten Einheiten auf der Dosisanzeige des Pens visuell überprüfen. Voraussetzung für eine Selbstinjektion durch den Patienten ist also, dass dieser die Dosisanzeige auf dem Pen ablesen kann. Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich immer von einer gut sehenden Person helfen zu lassen, die im Umgang mit dem Insulininjektionsgerät geschult wurde.

Um Dosierungsfehler und eine potentielle Überdosierung zu vermeiden, dürfen Patienten und medizinisches Fachpersonal niemals eine Spritze zum Aufziehen des Arzneimittels aus der Patrone im Fertigpen verwenden.
Im Falle von verstopften Nadeln müssen Patienten den Anweisungen in der Bedienungsanleitung, die der Gebrauchsinformation angehängt ist, folgen (siehe Abschnitt 6.6).

Insulin-Antikörper
Die Anwendung von Insulin kann die Bildung von Insulin-Antikörpern verursachen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Insulin-Antikörper eine Anpassung der Insulindosis zur Korrektur der Entwicklung von Hyper- oder Hypoglykämien erforderlich machen.

Natrium
Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Rückverfolgbarkeit
Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Von etlichen Arzneimitteln ist bekannt, dass sie den Glucosestoffwechsel beeinflussen.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf senken
Orale Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.

Die folgenden Substanzen können den Insulinbedarf erhöhen
Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glucocorticoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormon und Danazol.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Octreotid/Lanreotid kann den Insulinbedarf sowohl senken als auch erhöhen.

Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Anwendung dieses Arzneimittels bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben hinsichtlich der Embryotoxizität und Teratogenität keinen Unterschied zwischen Insulin degludec und Humaninsulin gezeigt.

Generell sollten Frauen mit Diabetes, die eine Schwangerschaft planen bzw. bereits schwanger sind, intensiver überwacht und die Blutzuckerkontrolle sollte intensiviert werden. Im ersten Trimenon nimmt gewöhnlich der Insulinbedarf ab, steigt aber anschließend im Verlauf des zweiten und dritten Trimenon wieder an. Nach der Entbindung kehrt der Insulinbedarf gewöhnlich schnell wieder auf das Niveau vor der Schwangerschaft zurück.

Stillzeit
Es liegen keine klinischen Erfahrungen über die Verwendung von Ryzodeg während der Stillzeit vor. Bei Ratten ging Insulin degludec in die Milch über; die Konzentration in der Milch war jedoch geringer als im Plasma.

Es ist nicht bekannt, ob Insulin degludec/Insulin aspart beim Menschen in die Muttermilch übergeht. Es wird angenommen, dass keine Auswirkungen auf den Stoffwechsel des gestillten Neugeborenen/Säuglings bestehen.

Fertilität
Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Insulin degludec keine Auswirkungen auf die Fertilität gezeigt.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Eine Hypoglykämie kann jedoch die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit eines Patienten herabsetzen. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Fahren eines Autos oder beim Bedienen von Maschinen) ein Risiko darstellen.

Patienten müssen angewiesen werden, Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung von Hypoglykämien beim Führen von Fahrzeugen zu treffen. Dies ist bei Patienten mit häufigen Hypoglykämie-Episoden oder verringerter oder fehlender Wahrnehmung von Hypoglykämie-Warnsymptomen besonders wichtig. In diesen Fällen sollte überlegt werden, ob das Führen eines Fahrzeugs ratsam ist.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die während der Behandlung am häufigsten gemeldete Nebenwirkung ist Hypoglykämie (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die unten dargestellten Nebenwirkungen basieren auf Daten aus klinischen Studien und sind nach Systemorganklassen gemäß MedDRA-Datenbank aufgeführt. Die Häufigkeiten sind nach der folgenden Konvention definiert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	**Nebenwirkung**
Erkrankungen des Immunsystems	Selten	Überempfindlichkeit Urtikaria
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Hypoglykämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Nicht bekannt	Lipodystrophie Kutane Amyloidose†
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Häufig	Reaktionen an der Injektionsstelle
	Gelegentlich	Peripheres Ödem

† Arzneimittelnebenwirkung aus Meldungen nach Markteinführung.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen
Erkrankungen des Immunsystems
Bei der Anwendung von Insulinpräparaten kann es zu allergischen Reaktionen kommen. Allergische Sofortreaktionen auf das Insulin selbst oder die sonstigen Bestandteile können lebensbedrohlich sein.

Bei der Anwendung von Ryzodeg wurden selten Fälle von Überempfindlichkeit (manifestiert durch Anschwellen der Zunge und Lippen, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit und Juckreiz) und Urtikaria gemeldet.

Hypoglykämie
Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Insulindosis in Relation zum Insulinbedarf zu hoch ist. Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden. Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Diese können sein: kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermattung, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Herzklopfen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Lipodystrophie (einschließlich Lipohypertrophie, Lipoatrophie) und kutane Amyloidose können an der Injektionsstelle auftreten und die lokale Insulinresorption verzögern. Ein regelmäßiges Wechseln der Injektionsstelle innerhalb des jeweiligen Injektionsbereichs kann helfen, diese Reaktionen zu reduzieren oder zu verhindern (siehe Abschnitt 4.4).

Reaktionen an der Injektionsstelle
Bei Patienten, die mit Ryzodeg behandelt wurden, traten Reaktionen an der Injektionsstelle (einschließlich Hämatomen, Schmerzen, Hämorrhagien, Erythemen, Knötchen, Schwellungen, Verfärbungen, Juckreiz, Wärme und Ablagerungen an der Injektionsstelle) auf. Diese Reaktionen sind in der Regel leicht und vorübergehend und verschwinden normalerweise im Laufe der Behandlung.

Kinder und Jugendliche
Ryzodeg wurde bei Kindern und Jugendlichen im Alter von bis zu 18 Jahren angewendet, um die pharmakokinetischen Eigenschaften zu untersuchen (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit wurden in einer Studie bei Kindern im Alter von 2 bis unter 18 Jahren gezeigt. Die

Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen weisen nicht auf Unterschiede zu den Erfahrungen in der Gesamtbevölkerung mit Diabetes hin; mit der Ausnahme von Anzeichen erhöhten Auftretens einer schweren Hypoglykämie bei Kindern und Jugendlichen im Vergleich zu einer Basal-Bolus-Therapie, besonders bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.1).

Andere spezielle Populationen
Basierend auf den Ergebnissen aus klinischen Studien weisen Häufigkeit, Art und Schwere der beobachteten Nebenwirkungen bei älteren Patienten und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen nicht auf einen Unterschied zu den allgemeinen Erfahrungen in der Gesamtbevölkerung hin.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Für Insulin kann keine spezifische Überdosierung angegeben werden. Eine Hypoglykämie kann sich jedoch stufenweise entwickeln, wenn, verglichen mit dem Bedarf des Patienten, zu hohe Dosen gegeben werden:

- Leichte Hypoglykämien können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer glucosehaltige Lebensmittel bei sich haben.

- Schwere Hypoglykämien, bei denen sich der Patient nicht selbst helfen kann, können mit intramuskulärer oder subkutaner Injektion von Glucagon (0,5 bis 1 mg), die von einer geschulten Person gegeben wird, oder der intravenösen Gabe von Glucose durch einen Arzt behandelt werden. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf Glucagon an, ist Glucose intravenös zu geben. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die orale Gabe von Kohlenhydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika. Insuline und Analoga zur Injektion, intermediär oder lang wirkend kombiniert mit schnell wirkend, ATC-Code: A10AD06.

Wirkmechanismus
Insulin degludec und Insulin aspart binden spezifisch an den Humaninsulinrezeptor und führen zur selben pharmakologischen Wirkung wie Humaninsulin.

Die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin beruht auf der verstärkten Aufnahme von Glucose nach Bindung von Insulin an Insulinrezeptoren in Muskel- und Fettzellen und der gleichzeitigen Hemmung der Freisetzung von Glucose aus der Leber.

Pharmakodynamische Wirkungen
Die pharmakodynamische Wirkung von Ryzodeg ist deutlich unterschiedlich für die zwei Komponenten (Abbildung 1) und das daraus resultierende Wirkprofil spiegelt die individuellen Komponenten, das schnell wirkende Insulin aspart und die Basalkomponente Insulin degludec, wider.

Die Basalkomponente von Ryzodeg (Insulin degludec) bildet bei der subkutanen Injektion lösliche Multihexamere. Dadurch entsteht ein Depot, aus dem langsam und gleichmäßig Insulin degludec in den Blutkreislauf resorbiert wird, wodurch eine flache und stabile blutzuckersenkende Wirkung entsteht. Diese Wirkung wird auch bei der Verbindung mit Insulin aspart beibehalten und beeinflusst die Monomere des schnell wirkenden Insulin aspart nicht.

Ryzodeg hat einen schnellen Wirkungseintritt nach der Injektion und deckt die Mahlzeit ab, während die basale Komponente ein flaches und stabiles Wirkprofil aufweist und den Bedarf an Basalinsulin gleichmäßig deckt. Die Wirkdauer einer Einzeldosis Ryzodeg liegt bei über 24 Stunden.

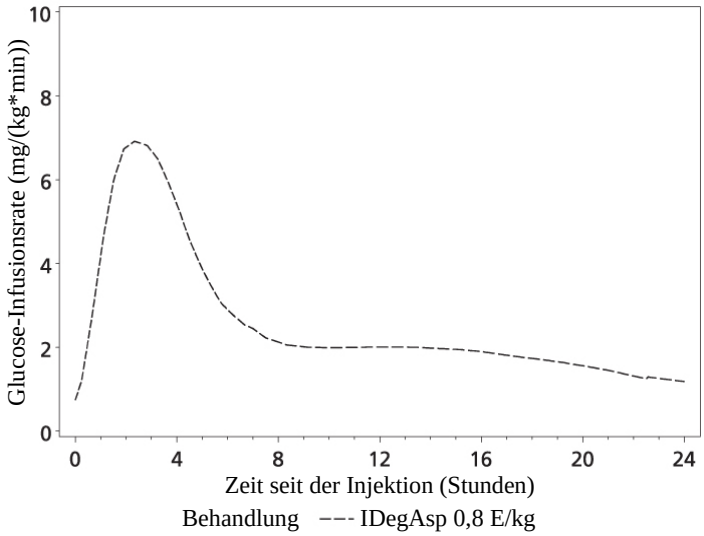


Abbildung 1: Pharmakodynamik, Einzeldosis – Glucose-Infusionsrate im Mittel – Patienten mit Typ 1 Diabetes – 0,8 E/kg Ryzodeg – Studie 3539

Sowohl die Gesamtwirkung als auch die maximale blutzuckersenkende Wirkung von Ryzodeg steigen mit höheren Dosen linear an. Der Steady State wird nach 2 bis 3 Tagen der Anwendung erreicht.

Bei der pharmakodynamischen Wirkung dieses Arzneimittels besteht kein Unterschied zwischen älteren und jüngeren Patienten.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Es wurden sieben multinationale, randomisierte, kontrollierte, nicht verblindete klinische Treat-to-Target-Studien mit einer Dauer zwischen 26 und 52 Wochen durchgeführt. Hierbei wurden insgesamt 1.761 Patienten mit Diabetes mellitus (1 Studie mit 362 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und 6 Studien mit 1.399 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2) mit Ryzodeg behandelt. Die Anwendung von einmal täglich Ryzodeg wurde in zwei Studien bei Diabetes mellitus Typ 2 mit Insulin glargin (100 Einheiten/ml) (IGlar) (einmal täglich) verglichen (Tabelle 1). Ryzodeg zweimal täglich wurde in zwei Studien bei Diabetes mellitus Typ 2 mit biphasischem Insulin aspart 30 (BIAsp 30) zweimal täglich (Tabelle 2) und in einer Studie bei Diabetes mellitus Typ 2 mit Insulin degludec (IDeg) einmal täglich plus Insulin aspart (IAsp) 2-4-mal täglich verglichen. In einer Studie bei Diabetes mellitus Typ 2 wurde Ryzodeg einmal täglich mit Insulin glargin (IGlar) einmal täglich plus IAsp einmal täglich verglichen. Nach 26 Wochen Behandlung konnte die Dosis von Ryzodeg auf zweimal täglich aufgeteilt werden. In allen Studien bei Diabetes mellitus Typ 2 waren orale Antidiabetika (OAD) erlaubt. Ryzodeg einmal täglich plus Insulin aspart (IAsp) wurde auch mit einmal täglich oder zweimal täglich Insulin detemir (IDet) plus IAsp bei Diabetes mellitus Typ 1 verglichen (Tabelle 3).

Die Nichtunterlegenheit der Veränderung des HbA_{1c} vom Studienbeginn bis zum Studienende wurde in 6 der 7 Studien bei Treat-to-Target-Behandlung gegenüber allen Vergleichsmedikationen bestätigt, während die Nichtunterlegenheit in einer Studie (Vergleich von IDegAsp zweimal täglich mit IDeg einmal täglich plus IAsp 2-4-mal täglich) mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht bestätigt wurde.

Nach einer Langzeitbehandlung mit Ryzodeg besteht keine klinisch relevante Entwicklung von Insulin-Antikörpern.

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2
In zwei Studien, in denen Insulin sowohl bei Insulin-naiven Patienten (Ersttherapie mit Insulin) als auch Insulin anwendenden Patienten (Intensivierung der Therapie) mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einer OAD-Behandlung kombiniert wurde, zeigte Ryzodeg einmal täglich eine vergleichbare Blutzuckereinstellung (HbA_{1c}) wie IGlar (angewendet entsprechend der Zulassung) (Tabelle 1). Da Ryzodeg ein schnell wirkendes mahlzeitenbezogenes Insulin (Insulin aspart) enthält, war die prandiale Blutzuckerkontrolle bei der Mahlzeit, zu der die Dosis angewendet wurde, verbessert verglichen mit der alleinigen Gabe von Basalinsulin; siehe Studienergebnisse in Tabelle 1. Die Häufigkeit nächtlicher Hypoglykämien (definiert als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr, in denen der Plasmaglucosewert auf < 3,1 mmol/l sinkt oder der Patient Fremdhilfe benötigt) war bei Ryzodeg im Vergleich mit IGlar geringer (Tabelle 1).

Ryzodeg zweimal täglich zeigte eine vergleichbare Blutzuckereinstellung (HbA_{1c}) wie BIAsp 30 zweimal täglich bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. Es zeigt umfangreichere Verbesserungen des Nüchternblutzuckerwertes im Plasma verglichen mit Patienten, die mit BIAsp 30 behandelt werden. Mit Ryzodeg ist die Anzahl der insgesamt sowie der nächtlich auftretenden Fälle von Hypoglykämie geringer (Tabelle 2).

Ryzodeg zweimal täglich wurde mit IDeg einmal täglich plus IAsp (2-4 tägliche Injektionen) bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Basalinsulin behandelt wurden und eine Behandlungsintensivierung mit Mahlzeiteninsulin benötigten, verglichen. Das Studiendesign beinhaltete ein standardisiertes Behandlungsschema, aber erlaubte bestimmte Anpassungen, um den individuellen Bedürfnissen zu entsprechen. Beide Behandlungen verbesserten die Blutzuckereinstellung mit einer geschätzten mittleren Reduktion mit Ryzodeg (-1,23 %) gegenüber IDeg plus IAsp (-1,42 %) für den primären Endpunkt der Änderung des HbA_{1c}-Ausgangswerts nach 26 Wochen. Damit wurde nicht die prä-spezifizierte Nichtunterlegenheitsgrenze von 0,4 % [0,18 (-0,04; 0,41)] erreicht. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

In einer Studie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit Basalinsulin behandelt wurden und eine Behandlungsintensivierung mit Mahlzeiteninsulin benötigten, wurde Ryzodeg einmal täglich mit IGlar einmal täglich plus IAsp einmal täglich über 26 Wochen verglichen. Nach 26 Wochen konnte die Dosis von Ryzodeg im Ryzodeg-Studienarm auf eine zweimal tägliche Dosierung aufgeteilt werden und im IGlar-Studienarm konnten zusätzliche Dosen von IAsp zu anderen Mahlzeiten (bis zu dreimal täglich) angewendet werden. Das Studiendesign beinhaltete ein standardisiertes Behandlungsschema, aber erlaubte bestimmte Anpassungen, um den individuellen Bedürfnissen zu entsprechen. Ryzodeg einmal täglich zeigte eine vergleichbare Blutzuckereinstellung (HbA_{1c}) wie IGlar einmal täglich plus IAsp einmal täglich nach 26 Wochen (die geschätzten mittleren Reduktionen betragen -1,01 % gegenüber -1,09 %). Ryzodeg einmal täglich oder zweimal täglich zeigte eine vergleichbare Blutzuckereinstellung (HbA_{1c}) wie IGlar einmal täglich plus IAsp 1-3-mal täglich nach 38 Wochen (die geschätzten mittleren Reduktionen betragen -1,17 % gegenüber -1,26 %). Ryzodeg zeigte weniger nächtlich auftretende Fälle von Hypoglykämie verglichen mit IGlar einmal täglich plus IAsp während 26 Wochen (0,42 gegenüber 0,76 geschätzte Raten pro Patientenjahr der Exposition) und 38 Wochen (0,51 gegenüber 0,83 geschätzte Raten pro Patientenjahr der Exposition).

Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1
Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 zeigt die Anwendung von Ryzodeg einmal täglich plus IAsp bei den übrigen Mahlzeiten eine vergleichbare Blutzuckereinstellung (HbA_{1c} und Nüchternblutzucker) mit weniger nächtlich auftretenden Fällen von Hypoglykämie im Vergleich zu einer Basal-Bolus-Therapie mit IDet plus IAsp bei allen Mahlzeiten (Tabelle 3).

Nach einer Langzeitbehandlung mit Ryzodeg besteht keine klinisch relevante Entwicklung von Insulin-Antikörpern.

Tabelle 1 Ergebnis von zwei 26-wöchigen Studien bei Diabetes mellitus Typ 2 mit Ryzodeg einmal täglich

	Ryzodeg (einmal täglich)[1] Insulin-naiv	**IGlar** (einmal täglich)[1] Insulin-naiv	**Ryzodeg** (einmal täglich)[2] Insulin-Anwender	**IGlar** (einmal täglich)[2] Insulin-Anwender
N	266	263	230	233
HbA_{1c} im Mittel (%)				
Studienende Änderung im Mittel	7,2 -1,65	7,2 -1,72	7,3 -0,98	7,4 -1,00
	Unterschied: 0,03 [-0,14; 0,20]		*Unterschied: -0,03 [-0,20; 0,14]*	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)				
Studienende Änderung im Mittel	6,8 -3,32	6,3 -4,02	6,3 -1,68	6,0 -1,88
	Unterschied: 0,51 [0,09; 0,93]		*Unterschied: 0,33 [-0,11; 0,77]*	
Erhöhung der prandialen Glucose (Plasma) 90 Minuten nach der Mahlzeit, zu der die Gabe erfolgte (mmol/l)				
Studienende Änderung im Mittel	1,9 -1,5	3,4 -0,3	1,2 -1,5	2,6 -0,6
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr der Exposition)				
Schwer	0,01	0,01	0,00	0,04
Bestätigt[3]	4,23	1,85	4,31	3,20
	Verhältnis: 2,17 [1,59; 2,94]		*Verhältnis: 1,43 [1,07; 1,92]*	
Nächtlich bestätigt[3]	0,19	0,46	0,82	1,01
	Verhältnis: 0,29 [0,13; 0,65]		*Verhältnis: 0,80 [0,49; 1,30]*	

[1] Einmal tägliche Gabe + Metformin
[2] Einmal tägliche Gabe + Metformin ± Pioglitazon ± DPP-4-Inhibitor
[3] Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Nächtliche bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

Tabelle 2 Ergebnis von zwei 26-wöchigen Studien bei Diabetes mellitus Typ 2 mit Ryzodeg zweimal täglich

	Ryzodeg (zweimal täglich)[1] Insulin-Anwender	**BIAsp 30** (zweimal täglich)[1] Insulin-Anwender	**Ryzodeg** (zweimal täglich)[2] Insulin-Anwender	**BIAsp 30** (zweimal täglich)[2] Insulin-Anwender
N	224	222	280	142
HbA_{1c} im Mittel (%)				
Studienende Änderung im Mittel	7,1 -1,28	7,1 -1,30	7,1 -1,38	7,0 -1,42
	Unterschied: -0,03 [-0,18; 0,13]		*Unterschied: 0,05 [-0,10; 0,20]*	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)				
Studienende Änderung im Mittel	5,8 -3,09	6,8 -1,76	5,4 -2,55	6,5 -1,47
	Unterschied: -1,14 [-1,53; -0,76]		*Unterschied: -1,06 [-1,43; -0,70]*	
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr der Exposition)				
Schwer	0,09	0,25	0,05	0,03
Bestätigt[3]	9,72	13,96	9,56	9,52
	Verhältnis: 0,68 [0,52; 0,89]		*Verhältnis: 1,00 [0,76; 1,32]*	

Nächtlich bestätigt[3]	0,74	2,53	1,11	1,55
	Verhältnis: 0,27 [0,18; 0,41]		*Verhältnis: 0,67 [0,43; 1,06]*	

[1] Zweimal tägliche Gabe ± Metformin ± Pioglitazon ± DPP-4-Inhibitor
[2] Zweimal tägliche Gabe ± Metformin
[3] Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Nächtliche bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

Tabelle 3 Ergebnis einer 26-wöchigen Studie bei Diabetes mellitus Typ 1 mit Ryzodeg einmal täglich

	Ryzodeg (einmal täglich)[1]	**IDet** (einmal/zweimal täglich)[2]
N	366	182
HbA_{1c} im Mittel (%)		
Studienende Änderung im Mittel	7,6 -0,73	7,6 -0,68
	Unterschied: -0,05 [-0,18; 0,08]	
Nüchternplasmaglucose (mmol/l)		
Studienende Änderung im Mittel	8,7 -1,61	8,6 -2,41
	Unterschied: 0,23 [-0,46; 0,91]	
Hypoglykämie-Rate (pro Patientenjahr der Exposition)		
Schwer	0,33	0,42
Bestätigt[3]	39,2	44,3
	Verhältnis: 0,91 [0,76; 1,09]	
Nächtlich bestätigt[3]	3,71	5,72
	Verhältnis: 0,63 [0,49; 0,81]	

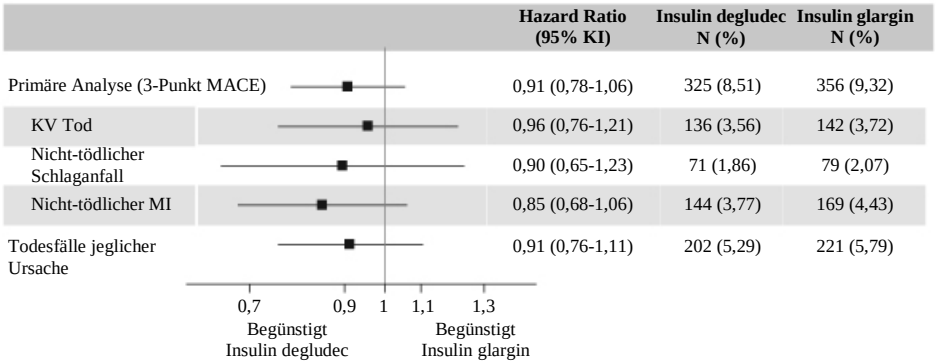
[1] Einmal tägliche Gabe + Insulin aspart zur Abdeckung des mahlzeitenbezogenen Insulinbedarfs
[2] Einmal oder zweimal tägliche Gabe + Insulin aspart zur Abdeckung des mahlzeitenbezogenen Insulinbedarfs
[3] Bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden definiert, die durch einen Plasmaglucosewert von < 3,1 mmol/l oder dadurch bestätigt wurden, dass der Patient Fremdhilfe benötigte. Nächtliche bestätigte Hypoglykämien wurden als Episoden zwischen Mitternacht und 06:00 Uhr definiert.

Kardiovaskuläre Sicherheit

DEVOTE war eine randomisierte, doppelblinde und Ereignis-getriebene klinische Studie, die sich auf Insulin degludec, die lang wirkende Komponente von Ryzodeg, fokussierte. Die Studie hatte eine mittlere Dauer von 2 Jahren und verglich die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec gegenüber Insulin glargin (100 Einheiten/ml) bei 7.637 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und einem hohen kardiovaskulären Risiko.

Die primäre Analyse umfasste die Zeit ab der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE) mit 3 Komponenten, die als kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall definiert wurden. Die Studie wurde als Nicht-Unterlegenheitsstudie entworfen, um eine prä-spezifizierte Toleranzgrenze von 1,3 für den MACE-Hazard Ratio (HR) im Vergleich von Insulin degludec mit Insulin glargin nicht zu überschreiten. Die kardiovaskuläre Sicherheit von Insulin degludec im Vergleich mit Insulin glargin wurde bestätigt (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Abbildung 2).

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen (z. B. nach Geschlecht, Dauer des Diabetes, KV Risikogruppe und früherer Insulintherapie) bestätigten die primäre Analyse. Zu Beginn betrug der HbA_{1c} in beiden Behandlungsgruppen 8,4 % und nach 2 Jahren sowohl mit Insulin degludec als auch mit Insulin glargin 7,5 %.



N: Anzahl der Patienten mit einem ersten EAC-bestätigten Ereignis während der Studie. %: Prozentsatz der Patienten mit einem ersten EAC-bestätigten Ereignis im Verhältnis zur Anzahl der randomisierten Patienten. EAC: Event adjudication committee. KV: kardiovaskulär. MI: Myokardinfarkt. KI: 95 % Konfidenz-Intervall.

Abbildung 2: Forest plot der Analyse des kombinierten 3-Punkt MACE und individueller kardiovaskulärer Endpunkte in DEVOTE

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Ryzodeg eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in den folgenden pädiatrischen Altersklassen gewährt:

- Neugeborene und Säuglinge von der Geburt bis zu einem Alter von unter 12 Monaten mit Diabetes mellitus Typ 1.
- In allen pädiatrischen Altersklassen mit Diabetes mellitus Typ 2 (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ryzodeg wurden bei Kindern und Jugendlichen mit Diabetes mellitus Typ 1 in einer randomisierten, kontrollierten klinischen Studie über einen Zeitraum von 16 Wochen (n=362) untersucht. Patienten im Ryzodeg-Studienarm waren 40 Kinder im Alter von 2-5 Jahren, 61 Kinder im Alter von 6–11 Jahren und 80 Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren. Die einmal tägliche Gabe von Ryzodeg zusammen mit der Hauptmahlzeit zuzüglich der Gabe von Insulin aspart zusammen mit den übrigen Mahlzeiten zeigte eine ähnliche Senkung des HbA_{1c}-Werts zum Zeitpunkt Woche 16 und keine Unterschiede des Nüchternplasmaglucose- sowie des selbstgemessenen Plasmaglucosewerts gegenüber dem Vergleichspräparat Insulin detemir, das einmal oder zweimal täglich gegeben wurde, zuzüglich der mahlzeitenbezogenen Gabe von Insulin aspart. Zum Zeitpunkt Woche 16 betrug die mittlere tägliche Gesamtinsulindosis 0,88 gegenüber 1,01 Einheiten/kg im Ryzodeg bzw. Insulin detemir-Studienarm. Die Raten (Ereignisse pro Patientenjahr der Exposition) bestätigter Hypoglykämien (ISPAD [Internationale Gesellschaft für Kinder- und Jugenddiabetologie]-Definition 2009: 46,23 gegenüber 49,55) und nächtlicher bestätigter Hypoglykämien (5,77 gegenüber 5,40) waren bei Ryzodeg und Insulin detemir vergleichbar, wobei die Rate schwerer Hypoglykämien (0,26 gegenüber 0,07) im Ryzodeg-Studienarm höher war, obwohl der Unterschied nicht statistisch signifikant war. Einige schwere Hypoglykämie-Episoden wurden in beiden Gruppen berichtet; die beobachtete Rate schwerer Hypoglykämien war im Ryzodeg-Studienarm höher bei Studienteilnehmern im Alter von 2-5 Jahren verglichen mit Studienteilnehmern zwischen 6-11 Jahren oder 12-17 Jahren (0,42 gegenüber 0,21 bzw. 0,21). Die Wirksamkeit und Sicherheit für jugendliche Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 wurde unter Verwendung von Daten von jugendlichen und erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und von erwachsenen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 beurteilt. Diese Beurteilung unterstützt die Anwendung von Ryzodeg bei jugendlichen Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach der subkutanen Injektion bilden sich lösliche und stabile Multihexamere von Insulin degludec, wodurch im subkutanen Gewebe ein Insulindepot entsteht, aber die schnelle Freisetzung von Insulin aspart-Monomeren in den Blutkreislauf nicht beeinflusst wird. Die Insulin degludec-Monomere lösen sich graduell von den Multihexameren, was zu einer langsamen und gleichmäßigen Abgabe von Insulin degludec in den Blutkreislauf führt. Der Steady State der Serumkonzentration in der

Basalkomponente (Insulin degludec) wird nach 2–3 Tagen täglicher Anwendung von Ryzodeg erreicht.

Die Eigenschaften des etablierten Insulin asparts zur schnellen Resorption sind bei Ryzodeg unverändert. Das pharmakokinetische Profil von Insulin aspart erscheint 14 Minuten nach der Injektion und die Maximalkonzentration nach 72 Minuten.

Verteilung
Die Affinität von Insulin degludec zu Serumalbumin entspricht einer Plasmaproteinbindung von > 99 % in menschlichem Plasma. Insulin aspart verfügt über eine niedrige Bindung an Plasmaproteine (< 10 %), die der von normalem Humaninsulin ähnelt.

Biotransformation
Der Abbau von Insulin degludec und Insulin aspart erfolgt ähnlich dem von Humaninsulin. Alle gebildeten Metaboliten sind inaktiv.

Elimination
Die Halbwertszeit nach subkutaner Injektion von Ryzodeg wird durch die Resorptionsrate aus dem subkutanen Gewebe bestimmt. Die Halbwertszeit der Basalkomponente (Insulin degludec) im Steady State liegt unabhängig von der Dosis bei 25 Stunden.

Linearität
Die totale Exposition mit Ryzodeg erhöht sich proportional zur steigenden Dosis der Basalkomponente (Insulin degludec) und der mahlzeitenbezogenen Komponente (Insulin aspart) bei Diabetes mellitus Typ 1 und Typ 2.

Geschlecht
Bei den pharmakokinetischen Eigenschaften von Ryzodeg gibt es keinen Unterschied zwischen den Geschlechtern.

Ältere Patienten, verschiedene ethnische Herkunft, Nieren- und Leberfunktionsstörungen
Es gibt keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Ryzodeg zwischen älteren und jüngeren erwachsenen Patienten, Patienten verschiedener ethnischer Herkunft oder zwischen gesunden Probanden und Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen.

Kinder und Jugendliche
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Ryzodeg bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 wurden nach der Anwendung einer Einzeldosis bei Kindern (6–11 Jahre) und Jugendlichen (12-18 Jahre) untersucht und mit den Ergebnissen von Erwachsenen verglichen.
Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Insulin degludec Komponente von Ryzodeg im Steady State wurden in einer pharmakokinetischen Populationsanalyse bei Kindern ab dem Alter von 1 Jahr untersucht.
Die totale Exposition und die Maximalkonzentration von Insulin aspart waren bei Kindern höher als bei Erwachsenen und bei Jugendlichen ähnlich wie bei Erwachsenen.
Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin degludec bei Kindern (1–11 Jahre) und Jugendlichen (12–18 Jahre) waren im Steady State vergleichbar mit denen, die bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1 beobachtet wurden. Die Gesamtexposition von Insulin degludec nach der Anwendung einer Einzeldosis war bei Kindern und Jugendlichen jedoch höher als bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 1.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Reproduktionstoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Das Verhältnis der mitogenen in Relation zur metabolischen Potenz bei Insulin degludec ist vergleichbar mit dem von Humaninsulin.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glycerol
Metacresol
Phenol
Natriumchlorid
Zinkacetat
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts)
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Dieses Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Stoffe, die zu Ryzodeg hinzugefügt werden, können zum Abbau von Insulin degludec und/oder Insulin aspart führen.

Ryzodeg darf nicht zu Infusionsflüssigkeiten hinzugefügt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate.

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen
Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz darf das Arzneimittel maximal 4 Wochen gelagert werden. Nicht über 30°C lagern. Kann im Kühlschrank gelagert werden (2°C - 8°C). Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone
Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz darf das Arzneimittel maximal 4 Wochen gelagert werden. Nicht über 30°C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern. Die Patronen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen
Vor der ersten Anwendung:
Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Vom Kühlaggregat fernhalten.
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone
Vor der ersten Anwendung:
Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C). Nicht einfrieren.
Vom Kühlaggregat fernhalten.

Die Patronen im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen
3 ml Lösung in einer Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutylgummi) und einem laminierten Gummiplättchen (Halobutylgummi/Polyisopren) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen.

Packungsgrößen von 1 (mit oder ohne Nadeln), 5 (ohne Nadeln) und eine Bündelpackung mit 10 (2 Packungen zu je 5) (ohne Nadeln) Fertigpens.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone
3 ml Lösung in einer Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Halobutylgummi) und einem laminierten Gummiplättchen (Halobutylgummi/Polyisopren) in einem Umkarton.

Packungsgrößen von 5 und 10 Patronen.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel darf nur von einer Person verwendet werden. Es darf nicht wieder aufgefüllt werden.

Ryzodeg darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar und farblos aussieht.

Einmal gefrorenes Ryzodeg darf nicht mehr verwendet werden.

Vor jeder Verwendung muss immer eine neue Nadel aufgesetzt werden. Nadeln dürfen nicht wiederverwendet werden. Der Patient sollte die Nadel nach jeder Injektion entsorgen.

Im Falle von vestopften Nadeln müssen Patienten den Anweisungen in der Bedienungsanleitung, die der Gebrauchsinformation angehängt ist, folgen.

Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Genaue Bedienungsanleitung, siehe Packungsbeilage.

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen
Der Fertigpen (FlexTouch) ist für die Anwendung mit NovoFine/NovoTwist Injektionsnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen. Er gibt 1–80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit ab. Die dem Fertigpen beiliegende detaillierte Bedienungsanleitung muss befolgt werden.

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone
Die Patrone (Penfill) ist für die Anwendung mit Injektionssystemen von Novo Nordisk (mehrfach verwendbare Injektionssysteme, nicht in der Packung enthalten) und mit NovoFine/NovoTwist Injektionsnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen. Die dem Injektionssystem beiliegende detaillierte Bedienungsanleitung muss befolgt werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen
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 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone
EU/1/12/806/007
EU/1/12/806/008

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 21. Januar 2013
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 21. September 2017

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift der Hersteller der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

NovoNordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Dänemark

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Ryzodeg Penfill

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

Ryzodeg FlexTouch

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

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
28000 Chartres
Frankreich

– Falls an der zweiten und dritten Stelle der Chargen-Bezeichnung die Zeichenkombination P5, ZF oder FG erscheint, ist der Hersteller Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark.

– Falls an der zweiten und dritten Stelle der Chargen-Bezeichnung die Zeichenkombination T6 erscheint, ist der Hersteller Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orléans, 28000 Chartres, Frankreich.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten PSURs für dieses Arzneimittel

sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (Fertigpen (FlexTouch) mit 100 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen
70 % Insulin degludec / 30 % Insulin aspart

2. WIRKSTOFFE

Ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec/Insulin aspart in 3 ml Lösung.
1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec/Insulin aspart im Verhältnis 70/30 (entsprechend 2,56 mg Insulin degludec und 1,05 mg Insulin aspart).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycerol, Metacresol, Phenol, Natriumchlorid, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung (FlexTouch)

1 x 3 ml
1 x 3 ml + 7 NovoFine Nadeln
1 x 3 ml + 7 NovoTwist Nadeln
5 x 3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Nadeln sind nicht beigefügt.
Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwenden Sie nur klare farblose Lösung.
Darf nur von einer Person verwendet werden.
Ziehen Sie die Lösung nicht aus dem Pen auf.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Nach dem ersten Öffnen: Innerhalb von 4 Wochen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.

Nach dem ersten Öffnen: Kann im Kühlschrank gelagert werden (2°C - 8°C). Nicht über 30°C lagern.
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion auf sichere Weise.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/12/806/001 1 Pen mit 3 ml
EU/1/12/806/002 1 Pen mit 3 ml und 7 NovoFine Nadeln
EU/1/12/806/003 1 Pen mit 3 ml und 7 NovoTwist Nadeln
EU/1/12/806/004 5 Pens mit 3 ml

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ryzodeg Fertigpen 100

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DES PENS (Fertigpen (FlexTouch) mit 100 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung
70 % Insulin degludec / 30 % Insulin aspart
FlexTouch

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

s.c. Anwendung

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

ETIKETT FÜR DIE BÜNDELPACKUNG (Fertigpen (FlexTouch) mit 100 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen
70 % Insulin degludec / 30 % Insulin aspart

2. WIRKSTOFFE

Ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec/Insulin aspart in 3 ml Lösung.
1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec/Insulin aspart im Verhältnis 70/30 (entsprechend 2,56 mg Insulin degludec und 1,05 mg Insulin aspart).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycerol, Metacresol, Phenol, Natriumchlorid, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung (FlexTouch)

Bündelpackung: 10 (2 Packungen zu je 5) Fertigpens mit je 3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwenden Sie nur klare farblose Lösung.
Darf nur von einer Person verwendet werden.
Ziehen Sie die Lösung nicht aus dem Pen auf.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Nach dem ersten Öffnen: Innerhalb von 4 Wochen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.

Nach dem ersten Öffnen: Kann im Kühlschrank gelagert werden (2°C - 8°C). Nicht über 30°C lagern.
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion auf sichere Weise.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/12/806/005 10 Pens mit 3 ml

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ryzodeg Fertigpen 100

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER INNEREN UMHÜLLUNG

INNERER UMKARTON FÜR DIE BÜNDELPACKUNG (Fertigpen (FlexTouch) mit 100 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen
70 % Insulin degludec / 30 % Insulin aspart

2. WIRKSTOFFE

Ein Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec/Insulin aspart in 3 ml Lösung.
1 ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec/Insulin aspart im Verhältnis 70/30 (entsprechend 2,56 mg Insulin degludec und 1,05 mg Insulin aspart).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycerol, Metacresol, Phenol, Natriumchlorid, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) und Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung (FlexTouch)

5 x 3 ml. Teil einer Bündelpackung – Einzelverkauf unzulässig

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwenden Sie nur klare farblose Lösung.
Darf nur von einer Person verwendet werden.
Ziehen Sie die Lösung nicht aus dem Pen auf.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

Nach dem ersten Öffnen: Innerhalb von 4 Wochen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.

Nach dem ersten Öffnen: Kann im Kühlschrank gelagert werden (2°C - 8°C). Nicht über 30°C lagern.
Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Entsorgen Sie die Nadel nach jeder Injektion auf sichere Weise.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/12/806/005 10 Pens mit 3 ml

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ryzodeg Fertigpen 100

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON (Patrone (Penfill) mit 100 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone
70 % Insulin degludec / 30 % Insulin aspart

2. WIRKSTOFFE

Eine Patrone enthält 300 Einheiten Insulin degludec/Insulin aspart in 3 ml Lösung.
1 ml der Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec/Insulin aspart im Verhältnis 70/30 (entsprechend 2,56 mg Insulin degludec und 1,05 mg Insulin aspart).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Glycerol, Metacresol, Phenol, Natriumchlorid, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) sowie Wasser für Injektionszwecke

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung (Penfill)

5 x 3 ml
10 x 3 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Subkutane Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwenden Sie nur klare farblose Lösung.
Darf nur von einer Person verwendet werden.

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:
Nach dem ersten Öffnen: Innerhalb von 4 Wochen verbrauchen.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2°C - 8°C).
Nicht einfrieren.

Nach dem ersten Öffnen: Nicht im Kühlschrank lagern. Nicht über 30°C lagern. Die Patrone im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/12/806/007 5 Patronen mit 3 ml
EU/1/12/806/008 10 Patronen mit 3 ml

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Ryzodeg Patrone 100

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN

NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT (Patrone (Penfill) mit 100 Einheiten/ml)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung
70 % Insulin degludec / 30 % Insulin aspart
Penfill

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

s.c. Anwendung

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3 ml

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen
70 % Insulin degludec / 30 % Insulin aspart

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ryzodeg und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ryzodeg beachten?
3. Wie ist Ryzodeg anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ryzodeg aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ryzodeg und wofür wird es angewendet?

Ryzodeg wird zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren angewendet. Es hilft Ihrem Körper dabei, Ihren Blutzuckerspiegel zu senken.

Dieses Arzneimittel enthält zwei Arten von Insulin:
- Basalinsulin, genannt Insulin degludec, dieses hat eine lang anhaltende blutzuckersenkende Wirkung.
- Schnell wirkendes Insulin, genannt Insulin aspart, dieses senkt Ihren Blutzuckerspiegel, kurz nachdem Sie es injiziert haben.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ryzodeg beachten?

Ryzodeg darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Insulin degludec, Insulin aspart oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ryzodeg anwenden. Achten Sie besonders auf Folgendes:

- Niedriger Blutzucker (Unterzuckerung/Hypoglykämie) – wenn Ihr Blutzucker zu niedrig ist, folgen Sie den Anweisungen zu niedrigem Blutzucker in Abschnitt 4.
- Hoher Blutzucker (Hyperglykämie) – wenn Ihr Blutzucker zu hoch ist, folgen Sie den Anweisungen zu hohem Blutzucker in Abschnitt 4.
- Umstellung von einem anderen Insulinarzneimittel – wenn Sie von einer anderen Insulinart, -marke oder Insulin eines anderen Herstellers wechseln, kann es erforderlich sein, dass die Insulindosis verändert wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- Zur Anwendung von Pioglitazon zusammen mit Insulin, siehe unten („Pioglitazon“).

- Augenerkrankungen – rasche Verbesserungen der Blutzuckereinstellung können zu einer vorübergehenden Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie (eine Augenerkrankung) führen. Wenn Sie Probleme mit Ihren Augen bemerken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- Sicherstellen der Anwendung der richtigen Insulinart – überprüfen Sie immer vor jeder Injektion das Insulin-Etikett, um eine versehentliche Verwechslung von Ryzodeg mit anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden.

Wenn Sie schlecht sehen, siehe Abschnitt 3.

Hautveränderungen an der Injektionsstelle
Die Injektionsstelle ist regelmäßig zu wechseln; dies kann helfen, Veränderungen des Unterhautfettgewebes, wie z. B. Verdickungen oder Vertiefungen der Haut oder Knoten unter der Haut, vorzubeugen. Das Insulin wirkt möglicherweise nicht richtig, wenn Sie in einen Bereich mit Knoten, Vertiefungen oder Verdickungen injizieren (siehe Abschnitt 3 „Wie ist Ryzodeg anzuwenden?“). Falls Sie irgendwelche Hautveränderungen an der Injektionsstelle bemerken, berichten Sie Ihrem Arzt darüber. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie aktuell in einen dieser betroffenen Bereiche injizieren, bevor Sie mit der Injektion in einen anderen Bereich beginnen. Ihr Arzt weist Sie möglicherweise an, Ihren Blutzucker engmaschiger zu überwachen und die Dosis Ihres Insulins oder Ihrer anderen Antidiabetika anzupassen.

Kinder und Jugendliche
Ryzodeg kann bei Jugendlichen und Kindern mit Diabetes mellitus ab dem Alter von 2 Jahren angewendet werden. Ryzodeg sollte bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Das Risiko eines sehr niedrigen Blutzuckerspiegels kann in dieser Altersgruppe höher sein. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung dieses Arzneimittels bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren vor.

Anwendung von Ryzodeg zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen oder angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen oder anzuwenden. Einige Arzneimittel haben Auswirkungen auf Ihren Blutzuckerspiegel, dies kann bedeuten, dass Ihre Insulindosis angepasst werden muss.

Nachstehend sind die wichtigsten Arzneimittel aufgeführt, die sich auf Ihre Insulinbehandlung auswirken können.

<u>Ihr Blutzuckerspiegel kann sinken (Hypoglykämie), wenn Sie folgende Arzneimittel nehmen:</u>
- andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus (zum Einnehmen (oral) und zur Injektion)
- Sulfonamide, zur Behandlung von Infektionen
- anabole Steroide, wie z. B. Testosteron
- Betarezeptorenblocker zur Behandlung von hohem Blutdruck. Diese Arzneimittel können das Erkennen der Warnhinweise für einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel erschweren (siehe Abschnitt 4 „Die Warnzeichen einer Unterzuckerung“).
- Acetylsalicylsäure (und andere Salicylate), zur Schmerzbehandlung und bei leichtem Fieber
- Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), zur Behandlung von Depressionen
- Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, zur Behandlung bestimmter Herzkrankheiten oder hohen Blutdrucks.

<u>Ihr Blutzuckerspiegel kann steigen (Hyperglykämie), wenn Sie folgende Arzneimittel nehmen:</u>
- Danazol, zur Behandlung einer Endometriose
- Orale Kontrazeptiva (zur Schwangerschaftsverhütung)
- Schilddrüsenhormone, zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen
- Wachstumshormon, zur Behandlung von Wachstumshormonmangel
- Glucocorticoide, wie z. B. „Cortison“, zur Behandlung von Entzündungen

- Sympathomimetika, wie z. B. Epinephrin (Adrenalin), Salbutamol oder Terbutalin, zur Behandlung von Asthma
- Thiazide, zur Behandlung von hohem Blutdruck oder starker Flüssigkeitsansammlung (Wasser) im Körper.

Octreotid und Lanreotid: zur Behandlung einer seltenen Störung, bei der zu viel Wachstumshormon ausgeschüttet wird (Akromegalie). Beide können Ihren Blutzuckerspiegel entweder ansteigen lassen oder senken.

Pioglitazon: orales Antidiabetikum zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2. Einige Patienten mit bereits seit Langem bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 und Herzerkrankung oder vorausgegangenem Schlaganfall, die mit Pioglitazon und Insulin behandelt wurden, entwickelten eine Herzinsuffizienz. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen Symptome einer Herzinsuffizienz, wie ungewöhnliche Kurzatmigkeit oder eine schnelle Gewichtszunahme oder lokale Schwellungen (Ödeme) auftreten.

Wenn einer der obigen Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie nicht sicher sind), wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Anwendung von Ryzodeg zusammen mit Alkohol
Wenn Sie Alkohol trinken, kann sich Ihr Insulinbedarf verändern. Ihr Blutzuckerspiegel kann entweder ansteigen oder sinken. Sie sollten Ihren Blutzuckerspiegel daher öfter als gewöhnlich messen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Ryzodeg dem Baby während der Schwangerschaft oder der Stillzeit schadet. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es kann sein, dass Ihre Insulindosis während der Schwangerschaft und nach der Entbindung angepasst werden muss. Eine engmaschige Kontrolle Ihres Diabetes während der Schwangerschaft und die Vorbeugung von zu niedrigem Blutzucker (Hypoglykämien) sind besonders für die Gesundheit Ihres Babys wichtig.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Ein zu niedriger oder zu hoher Blutzuckerspiegel kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen und Maschinen einschränken. Ist Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig oder zu hoch, kann Ihre Konzentrations- oder Reaktionsfähigkeit eingeschränkt sein. Damit könnten Sie sich selbst oder andere in Gefahr bringen. Fragen Sie Ihren Arzt, ob Sie fahren können, wenn:
- Ihr Blutzuckerspiegel oft zu niedrig ist.
- Sie es schwierig finden, einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel zu erkennen.

Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von Ryzodeg
Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., das Arzneimittel ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Ryzodeg anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie blind oder sehbehindert sind und die Dosisanzeige des Pens nicht ablesen können, verwenden Sie den Pen nicht ohne Hilfe. Lassen Sie sich von einer Person mit gutem Sehvermögen helfen, die in der Anwendung des FlexTouch Fertigpens geschult ist.

Der Fertigpen kann pro Einzelinjektion 1–80 Einheiten in Schritten von 1 Einheit abgeben.

Ihr Arzt wird mit Ihnen entscheiden:
- wie viel Ryzodeg Sie täglich benötigen und zu welcher Mahlzeit bzw. welchen Mahlzeiten Sie es benötigen,
- wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel messen sollen und ob Sie eine höhere oder niedrigere Dosis benötigen.

Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung
- Befolgen Sie immer die Dosierungsempfehlungen Ihres Arztes.
- Ryzodeg kann entweder ein- oder zweimal täglich angewendet werden.
- Wenden Sie es bei der bzw. den Hauptmahlzeit(en) an; Sie können den Zeitpunkt der Anwendung ändern, vorausgesetzt, dass Ryzodeg bei der bzw. den größten Mahlzeiten angewendet wird.
- Wenn Sie Ihre bisherige Ernährung umstellen möchten, besprechen Sie dies zunächst mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, da sich mit einer Ernährungsumstellung auch Ihr Insulinbedarf ändern kann.

Basierend auf Ihrem Blutzuckerspiegel kann Ihr Arzt Ihre Dosis anpassen.

Wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, fragen Sie Ihren Arzt, ob Ihre Behandlung angepasst werden muss.

Anwendung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt)
Ryzodeg kann bei älteren Patienten angewendet werden, aber es kann sein, dass Sie Ihren Blutzuckerspiegel häufiger kontrollieren müssen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Anpassungen bei Ihrer Dosis.

Anwendung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
Wenn Sie Nieren- oder Leberfunktionsstörungen haben, kann es sein, dass Sie Ihren Blutzuckerspiegel öfter bestimmen müssen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Anpassungen bei Ihrer Dosis.

Injektion Ihres Arzneimittels
Bevor Sie Ryzodeg zum ersten Mal anwenden, wird Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal die korrekte Anwendung des Fertigpens zeigen.
- Überprüfen Sie die Bezeichnung und die Stärke auf dem Etikett des Pens, um sicherzustellen, dass es sich um Ryzodeg 100 Einheiten/ml handelt.

Ryzodeg darf nicht angewendet werden,
- in Insulininfusionspumpen.
- wenn der Pen beschädigt ist oder nicht korrekt aufbewahrt wurde (siehe Abschnitt 5 „Wie ist Ryzodeg aufzubewahren?“).
- wenn das Insulin nicht klar und farblos aussieht.

Wie wird das Arzneimittel injiziert?
- Ryzodeg wird unter die Haut (subkutan) injiziert. Injizieren Sie es nicht in eine Vene oder einen Muskel.
- Für die Injektion sind Ihre Bauchdecke (Abdomen), Ihre Oberarme oder die Vorderseite Ihrer Oberschenkel am besten geeignet.
- Wechseln Sie jeden Tag die Injektionsstelle, um das Risiko der Bildung von Verdickungen und Vertiefungen in der Haut zu verringern (siehe Abschnitt 4).
- Benutzen Sie immer für jede Injektion eine neue Nadel. Die Wiederverwendung von Nadeln kann das Risiko von verstopften Nadeln erhöhen, was zu einer ungenauen Dosierung führt. Entsorgen Sie die Nadel nach jedem Gebrauch ordnungsgemäß.
- Sie dürfen die Lösung nicht mit einer Spritze aus dem Pen aufziehen, so können Dosierungsfehler und eine potentielle Überdosierung vermieden werden.

Eine detaillierte Bedienungsanleitung für die Anwendung finden Sie auf der Rückseite dieser Gebrauchsinformation.

Wenn Sie eine größere Menge von Ryzodeg angewendet haben, als Sie sollten
Wenn Sie zu viel Insulin injizieren, kann Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig werden (Hypoglykämie) – siehe Hinweise in Abschnitt 4 „Zu niedriger Blutzucker“.

Wenn Sie die Anwendung von Ryzodeg vergessen haben
Wenn Sie eine Dosis Ryzodeg vergessen haben, injizieren Sie sich diese Dosis mit der nächsten großen Mahlzeit am selben Tag und kehren Sie anschließend zum normalen Anwendungsplan zurück. Injizieren Sie nicht zum Ausgleich für die vergessene Dosis eine doppelte Dosis.

Wenn Sie die Anwendung von Ryzodeg abbrechen
Beenden Sie Ihre Insulintherapie nicht, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Sie die Anwendung Ihres Insulins beenden, könnte dies zu einem sehr hohen Blutzuckerspiegel und Ketoazidose (einer Übersäuerung des Blutes) führen (siehe Hinweise in Abschnitt 4 „Zu hoher Blutzucker“).

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Hypoglykämie (zu niedriger Blutzucker) kann bei der Insulinbehandlung sehr häufig auftreten (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten). Dies kann sehr schwerwiegend sein. Wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu stark abfällt, können Sie bewusstlos werden. Schwere Hypoglykämien können Hirnschäden verursachen und können lebensbedrohlich sein. Wenn Sie Symptome einer Unterzuckerung haben, unternehmen Sie sofort etwas, um Ihren Blutzuckerspiegel zu erhöhen. Siehe Hinweis in „Zu niedriger Blutzucker“ weiter unten.

Wenn bei Ihnen eine schwere allergische Reaktion auf das Insulin oder einen der sonstigen Bestandteile von Ryzodeg auftritt (wird selten beobachtet), beenden Sie die Anwendung dieses Arzneimittels und suchen Sie sofort einen Arzt auf. Die Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sind:
- Die lokalen Reaktionen breiten sich auf andere Körperteile aus.
- Sie fühlen sich plötzlich unwohl und schwitzen.
- Ihnen wird schlecht (Sie erbrechen sich).
- Sie bekommen Atembeschwerden.
- Sie bekommen Herzrasen oder Ihnen ist schwindelig.

Weitere Nebenwirkungen können sein:

Häufig *(kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)*
Lokale Reaktionen: Es können lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten. Symptome sind unter anderem: Schmerz, Rötung, Nesselsucht, Schwellung und Juckreiz. Diese Reaktionen verschwinden normalerweise nach einigen Tagen. Suchen Sie Ihren Arzt auf, falls sie nach einigen Wochen nicht verschwunden sind. Brechen Sie die Behandlung mit Ryzodeg ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn die Reaktionen schwerwiegend sind. Für weitere Informationen siehe „schwere allergische Reaktion“ weiter oben.

Gelegentlich *(kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)*
Schwellung an den Gelenken: Wenn Sie Ihr Arzneimittel zum ersten Mal anwenden, lagert Ihr Körper möglicherweise ungewöhnlich viel Wasser ein. Dies verursacht Schwellungen an den Knöcheln und anderen Gelenken. Normalerweise klingen diese bald ab.

Selten *(kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)*
Dieses Arzneimittel kann allergische Reaktionen wie Nesselsucht, Schwellungen der Zunge und Lippen, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit und Juckreiz auslösen.

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Hautveränderungen an der Injektionsstelle: Wenn Sie Insulin in dieselbe Stelle injizieren, kann das Fettgewebe entweder schrumpfen (Lipoatrophie) oder dicker werden (Lipohypertrophie). Außerdem können Knoten unter der Haut durch die Ansammlung eines Proteins namens Amyloid verursacht werden (kutane Amyloidose). Das Insulin wirkt möglicherweise nicht richtig, wenn Sie in einen Bereich mit Knoten, Vertiefungen oder Verdickungen injizieren. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion; dies kann helfen, diesen Hautreaktionen vorzubeugen.

Allgemeine Auswirkungen einer Diabetes-Behandlung
- Zu niedriger Blutzucker (Hypoglykämie)

Zu niedriger Blutzucker kann auftreten, falls Sie:
Alkohol trinken, zu viel Insulin injizieren, sich mehr als sonst körperlich anstrengen, zu wenig essen oder eine Mahlzeit auslassen.

Die Warnzeichen einer Unterzuckerung können plötzlich auftreten und können sein:
Kopfschmerzen, undeutliche Sprache, Herzrasen, kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Übelkeit, großer Hunger, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit, Schwäche und Schläfrigkeit, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, vorübergehende Sehstörungen.

Was zu tun ist, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig wird
- Nehmen Sie Traubenzucker oder eine andere stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit wie Süßigkeiten, Kekse oder Fruchtsaft zu sich (Sie sollten daher für den Notfall immer Traubenzucker oder eine stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit bei sich haben).
- Messen Sie Ihren Blutzucker falls möglich und ruhen Sie sich aus. Es kann sein, dass Sie Ihren Blutzucker mehrmals messen müssen, da wie bei allen Basalinsulinen die Erholung von der Unterzuckerung verzögert sein kann.
- Warten Sie, bis die Symptome der Unterzuckerung verschwunden sind oder sich Ihr Blutzuckerspiegel normalisiert hat. Dann führen Sie Ihre Insulinbehandlung wie gewohnt fort.

Was andere Personen tun müssen, wenn Sie das Bewusstsein verlieren
Sagen Sie allen Menschen in Ihrem Umfeld, dass Sie Diabetes haben. Erklären Sie ihnen, was passieren könnte, wenn Ihr Blutzucker zu niedrig wird, einschließlich des Risikos, aufgrund einer Unterzuckerung bewusstlos zu werden.

Sagen Sie ihnen, dass sie Sie im Falle einer Bewusstlosigkeit:
- in die stabile Seitenlage bringen müssen
- sofort einen Arzt verständigen müssen
- **nichts** zu Essen oder Trinken geben dürfen, da Sie daran ersticken könnten.

Sie können das Bewusstsein schneller wiedererlangen, wenn Ihnen Glucagon injiziert wird. Dies muss eine Person übernehmen, die mit dessen Anwendung vertraut ist.
- Wenn Ihnen Glucagon gegeben wurde, sollten Sie, sobald Sie wieder bei Bewusstsein sind, Zucker oder ein zuckerhaltiges Produkt zu sich nehmen.
- Wenn Sie nicht auf eine Glucagoninjektion ansprechen, müssen Sie in einem Krankenhaus weiterbehandelt werden.
- Wenn eine anhaltende schwere Unterzuckerung nicht behandelt wird, kann das zu vorübergehenden oder dauerhaften Hirnschäden oder sogar zum Tod führen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn:
- Ihr Blutzuckerspiegel so sehr gesunken ist, dass Sie das Bewusstsein verloren hatten
- Ihnen Glucagon injiziert wurde
- Sie in letzter Zeit öfter einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel hatten.

Sie müssen mit Ihrem Arzt sprechen, da möglicherweise die Dosierung oder der Zeitpunkt Ihrer Insulininjektionen, Ihre Ernährung oder Ihre körperliche Bewegung angepasst werden müssen.

- Zu hoher Blutzucker (Hyperglykämie)

Zu hoher Blutzucker kann auftreten, falls Sie:
mehr essen oder sich weniger körperlich betätigen als üblich, Alkohol trinken, eine Infektion oder Fieber haben, nicht genug Insulin injiziert haben, dauerhaft zu wenig Insulin für Ihren Bedarf anwenden, die Anwendung Ihres Insulins vergessen oder Ihre Insulinbehandlung abbrechen, ohne dies mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

Die Warnzeichen zu hohen Blutzuckers treten normalerweise allmählich auf:
gerötete trockene Haut, Schläfrigkeit oder Müdigkeit, Mundtrockenheit, fruchtig (nach Aceton) riechender Atem, verstärkter Harndrang, Durst, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen.
Diese Symptome können Anzeichen eines sehr ernsten Zustandes sein, den man Ketoazidose nennt. Ketoazidose bezeichnet die Zunahme von Säure im Blut, da der Körper Fett anstatt Zucker abbaut. Wenn er nicht behandelt wird, kann dieser Zustand zu diabetischem Koma oder schließlich zum Tod führen.

Was zu tun ist, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu hoch ansteigt
- Messen Sie Ihren Blutzuckerspiegel.
- Untersuchen Sie Ihren Urin auf Ketone.
- Suchen Sie sofort einen Arzt auf.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ryzodeg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett und dem Umkarton des Pens nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Vor dem ersten Gebrauch
Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Nicht einfrieren. Vom Kühlaggregat fernhalten. Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz
Sie können Ihren Ryzodeg Fertigpen (FlexTouch) mit sich führen und bei Raumtemperatur (nicht über 30°C) oder im Kühlschrank (2°C bis 8°C) bis zu 4 Wochen lang aufbewahren.

Lassen Sie die Kappe immer auf dem Pen aufgesetzt, wenn er nicht in Gebrauch ist, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ryzodeg enthält
- Die Wirkstoffe sind Insulin degludec und Insulin aspart. Jeder ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec/Insulin aspart im Verhältnis 70/30 (entsprechend 2,56 mg Insulin degludec und 1,05 mg Insulin aspart). Jeder Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin degludec/Insulin aspart in 3 ml Lösung.

- Die sonstigen Bestandteile sind Glycerol, Metacresol, Phenol, Natriumchlorid, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) sowie Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2).

Wie Ryzodeg aussieht und Inhalt der Packung
Ryzodeg ist eine klare und farblose Injektionslösung im Fertigpen (300 Einheiten pro 3 ml).

Packungsgrößen von 1 (mit oder ohne Nadeln), 5 (ohne Nadeln) und eine Bündelpackung mit 10 (2 x 5) Fertigpens zu je 3 ml (ohne Nadeln).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dänemark

Hersteller

Der Hersteller kann anhand der Chargen-Bezeichnung, die auf der Lasche des Umkartons und auf dem Etikett aufgedruckt ist, identifiziert werden:

- Falls an der zweiten und dritten Stelle der Chargen-Bezeichnung die Zeichenkombination P5, ZF oder FG erscheint, ist der Hersteller Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dänemark.

- Falls an der zweiten und dritten Stelle der Chargen-Bezeichnung die Zeichenkombination T6 erscheint, ist der Hersteller Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orléans, 28000 Chartres, Frankreich.

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.

Bedienungsanleitung für Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung im Fertigpen (FlexTouch)

Bitte lesen Sie diese Anleitung vor der Anwendung Ihres FlexTouch Fertigpens sorgfältig durch. Wenn Sie der Anleitung nicht aufmerksam folgen, bekommen Sie möglicherweise zu wenig oder zu viel Insulin, was zu einem zu hohen oder einem zu niedrigen Blutzuckerspiegel führen kann.

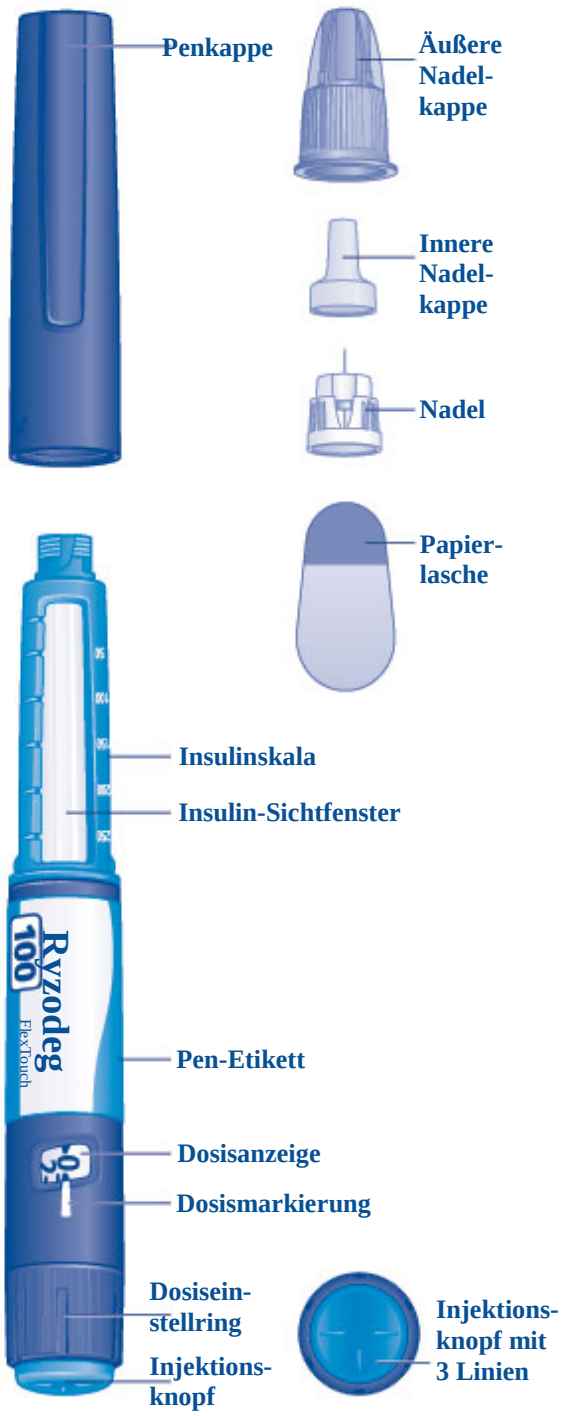
Verwenden Sie den Pen nicht, ohne eine gründliche Schulung von Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal erhalten zu haben.
Beginnen Sie damit, Ihren Pen zu überprüfen, um **sicherzustellen, dass er Ryzodeg 100 Einheiten/ml enthält**. Dann schauen Sie sich die Abbildungen unten an, um die verschiedenen Teile Ihres Pens und der Nadel kennenzulernen.

Wenn Sie blind oder sehbehindert sind und die Dosisanzeige auf dem Pen nicht ablesen können, benutzen Sie diesen Pen nicht ohne Hilfe. Lassen Sie sich von jemandem mit gutem Sehvermögen helfen, der in der Anwendung des FlexTouch Fertigpens geschult ist.

Ihr Pen ist ein Fertigpen mit einstellbarer Dosis, der 300 Einheiten Insulin enthält. Sie können **maximal 80 Einheiten pro Dosis in Schritten von jeweils 1 Einheit einstellen**. Ihr Pen ist für die Anwendung mit NovoTwist oder NovoFine Einwegnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen.

⚠ **Wichtige Informationen**
Lesen Sie sich diese Hinweise genau durch, da sie für die richtige Anwendung des Pens wichtig sind.

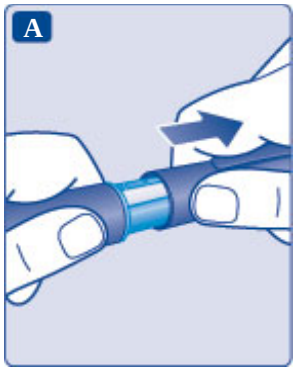
Ryzodeg Fertigpen und Nadel (Beispiel) (FlexTouch)



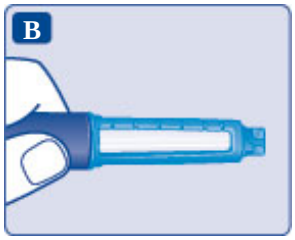
1 Bereiten Sie Ihren Pen vor

- **Überprüfen Sie die Bezeichnung und die Stärke** auf dem Etikett Ihres Pens, um sicherzustellen, dass er Ryzodeg 100 Einheiten/ml enthält. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie mehr als eine Insulinart anwenden. Wenn Sie die falsche Insulinart anwenden, kann Ihr Blutzuckerspiegel zu hoch oder zu niedrig werden.

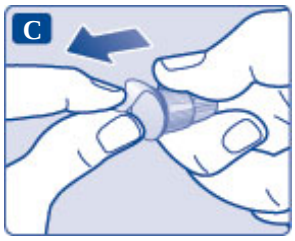
- **Nehmen Sie die Penkappe ab.**



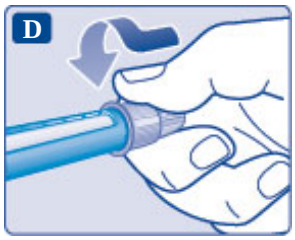
- **Überprüfen Sie, ob das Insulin in Ihrem Pen klar** und farblos aussieht.
  Schauen Sie durch das Insulin-Sichtfenster. Wenn das Insulin trüb aussieht, verwenden Sie den Pen nicht.



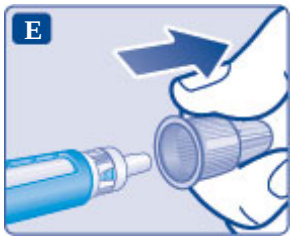
- **Nehmen Sie eine neue Nadel** und ziehen Sie die Papierlasche ab.



- **Drücken Sie die Nadel gerade auf den Pen. Drehen Sie sie, bis sie fest sitzt.**

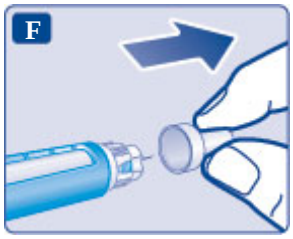


- **Ziehen Sie die äußere Nadelkappe ab und heben Sie diese für später auf.** Sie werden sie nach der Injektion brauchen, um die Nadel richtig vom Pen zu entfernen.



- **Ziehen Sie die innere Nadelkappe ab und entsorgen Sie diese.** Wenn Sie versuchen, sie wieder aufzusetzen, könnten Sie sich versehentlich mit der Nadel stechen.

Ein Tropfen Insulin kann an der Spitze der Nadel erscheinen. Dies ist normal, aber Sie müssen den Insulinfluss dennoch überprüfen.

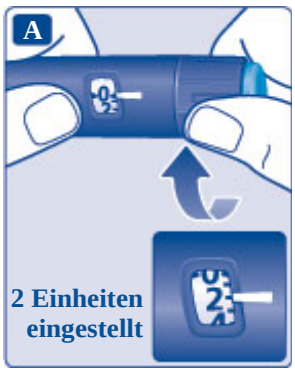


⚠ **Benutzen Sie immer für jede Injektion eine neue Nadel**.
Dies senkt das Risiko für Verunreinigungen, Infektionen, das Auslaufen von Insulin, verstopfte Nadeln und ungenaue Dosierungen.

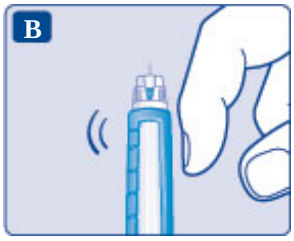
⚠ **Benutzen Sie niemals eine verbogene oder beschädigte Nadel.**

2 Überprüfen Sie den Insulinfluss

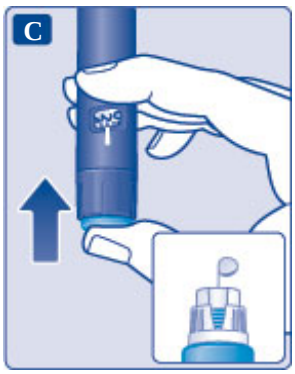
- **Überprüfen Sie immer den Insulinfluss, bevor Sie mit der Anwendung beginnen. Dies trägt dazu bei, sicherzustellen, dass Sie die vollständige Insulindosis erhalten.**
- Drehen Sie den Dosiseinstellring auf **2 Einheiten. Vergewissern Sie sich, dass die Dosisanzeige auf „2“ steht.**



- Halten Sie den Pen mit der Nadel nach oben.
  Klopfen Sie ein paar Mal leicht gegen den oberen Teil des Pens, um eventuell vorhandene Luftblasen an die Oberfläche steigen zu lassen.



- **Drücken Sie nun den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt,** bis die Dosisanzeige auf „0“ zurückgeht.
  Die Ziffer 0 muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen.
  An der Spitze der Nadel sollte ein Tropfen Insulin erscheinen.



An der Spitze der Nadel kann eine kleine Luftblase verbleiben, diese wird jedoch nicht injiziert.

Wenn kein Tropfen erscheint, wiederholen Sie die Schritte 2**A** bis 2**C** bis zu 6-mal. Falls dann immer noch kein Tropfen erscheint, wechseln Sie die Nadel und wiederholen Sie die Schritte 2**A** bis 2**C** noch einmal.

Wenn dann noch immer kein Tropfen Insulin austritt, entsorgen Sie den Pen und verwenden Sie einen neuen.

⚠ **Vergewissern Sie sich immer, dass ein Tropfen** an der Spitze der Nadel **erscheint**, bevor Sie die Injektion durchführen. Dies stellt sicher, dass das Insulin fließt.
Wenn kein Tropfen erscheint, wird **kein** Insulin injiziert, selbst wenn sich die Dosisanzeige bewegt. Dies kann ein Hinweis auf eine verstopfte oder beschädigte Nadel sein.

⚠ **Überprüfen Sie immer den Insulinfluss, bevor Sie die Injektion durchführen.** Wenn Sie den Insulinfluss nicht überprüfen, bekommen Sie möglicherweise zu wenig oder gar kein Insulin. Dies kann zu einem zu hohen Blutzuckerspiegel führen.

3 Stellen Sie Ihre Dosis ein

- **Vergewissern Sie sich, dass die Dosisanzeige auf „0“ steht, bevor Sie beginnen.**
  Die Ziffer 0 muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen.
- **Drehen Sie den Dosiseinstellring, um die benötigte Dosis einzustellen,** so wie Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal es Ihnen gezeigt hat.

Wenn Sie versehentlich eine falsche Dosis eingestellt haben, können Sie diese durch Vorwärts- oder Rückwärtsdrehen des Dosiseinstellrings korrigieren.

Sie können eine Dosis von maximal 80 Einheiten einstellen.

Der Dosiseinstellring ändert die Anzahl der Einheiten. Nur die Dosisanzeige und die Dosismarkierung zeigen an, wie viele Einheiten Sie pro Dosis einstellen.

Sie können bis zu 80 Einheiten pro Dosis einstellen. Wenn Ihr Pen weniger als 80 Einheiten enthält, stoppt die Dosisanzeige bei der Zahl der verbliebenen Einheiten.

Der Dosiseinstellring macht unterschiedliche Klickgeräusche, je nachdem, ob er vorwärts, rückwärts oder über die Anzahl der verbleibenden Einheiten hinaus gedreht wird. Zählen Sie nicht die Klickgeräusche des Pens.

⚠ **Verwenden Sie immer die Dosisanzeige und die Dosismarkierung, um zu sehen, wie viele Einheiten Sie eingestellt haben, bevor Sie das Insulin injizieren.**
Zählen Sie nicht die Klickgeräusche des Pens. Wenn Sie die falsche Dosis einstellen und injizieren, könnte Ihr Blutzuckerspiegel möglicherweise zu hoch oder zu niedrig werden. Verwenden Sie nicht die Insulinskala, da sie nur ungefähr anzeigt, wie viel Insulin sich noch in Ihrem Pen befindet.

4 Injizieren Sie Ihre Dosis

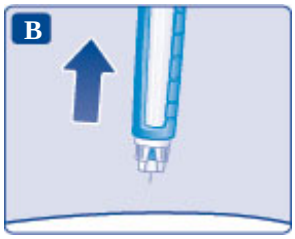
- **Stechen Sie die Nadel in Ihre Haut,** so wie Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal es Ihnen gezeigt hat.

- **Vergewissern Sie sich, dass Sie die Dosisanzeige sehen können.**
  Bedecken Sie die Dosisanzeige nicht mit Ihren Fingern. Dies könnte die Injektion unterbrechen.

- **Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt, bis die Dosisanzeige auf „0“ zurückgeht.**
  Die Ziffer 0 muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen.
  Dann können Sie ein Klicken hören oder fühlen.

- **Lassen Sie die Nadel für mindestens 6 Sekunden unter der Haut,** um sicherzustellen, dass Sie die vollständige Dosis erhalten.

- **Ziehen Sie die Nadel und den Pen gerade aus Ihrer Haut.**
  Wenn an der Injektionsstelle Blut austritt, drücken Sie leicht mit einem Wattetupfer darauf. Reiben Sie den Bereich nicht.

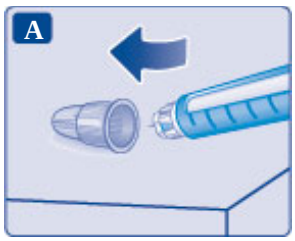


Eventuell ist nach der Injektion ein Insulintropfen an der Spitze der Nadel zu sehen. Dies ist normal und beeinträchtigt Ihre Dosis nicht.

⚠ **Achten Sie immer auf die Dosisanzeige, um zu wissen, wie viele Einheiten Sie injizieren.**
Die Dosisanzeige zeigt die genaue Zahl der Einheiten an. Zählen Sie nicht die Klickgeräusche des Pens. Halten Sie den Injektionsknopf gedrückt, bis die Dosisanzeige nach der Injektion wieder auf 0 zurückgeht. Wenn die Dosisanzeige stoppt, bevor sie auf 0 zurückgeht, wurde nicht die volle Dosis abgegeben. Dies kann zu einem zu hohen Blutzuckerspiegel führen.

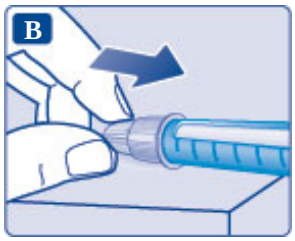
5 Nach Ihrer Injektion

- **Führen Sie die Nadelspitze** auf einer flachen Unterlage **in die äußere Nadelkappe ein,** ohne die Nadel oder die äußere Nadelkappe zu berühren.

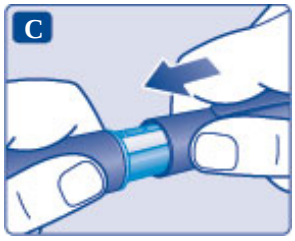


- Sobald die Nadel bedeckt ist, **drücken Sie die äußere Nadelkappe vorsichtig fest.**

- **Schrauben Sie die Nadel ab** und entsorgen Sie sie ordnungsgemäß.



- **Setzen Sie die Penkappe** nach jedem Gebrauch wieder auf den Pen, um das Insulin vor Licht zu schützen.



Entsorgen Sie nach jeder Injektion die Nadel in einem entsprechenden durchstichsicheren Behältnis. Dies senkt das Risiko für Verunreinigungen, Infektionen, das Auslaufen von Insulin, verstopfte Nadeln und ungenaue Dosierungen. Wenn die Nadel verstopft ist, wird **kein** Insulin injiziert.
Sobald der Pen leer ist, entsorgen Sie ihn **ohne** aufgeschraubte Nadel, wie es Ihnen Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal gezeigt hat bzw. wie es von den nationalen Behörden vorgeschrieben ist. Entsorgen Sie die gebrauchten Nadeln nicht im Haushaltsabfall.

⚠ **Versuchen Sie niemals, die innere Nadelkappe wieder auf die Nadel aufzusetzen.** Sie könnten sich mit der Nadel stechen.

⚠ **Entfernen Sie nach jeder Injektion die Nadel** und bewahren Sie Ihren Pen ohne aufgeschraubte Nadel auf. Dies senkt das Risiko für Verunreinigungen, Infektionen, das Auslaufen von Insulin, verstopfte Nadeln und ungenaue Dosierungen.

6 Wie viel Insulin ist noch übrig?

- Die **Insulinskala** zeigt Ihnen, wie viel Insulin **ungefähr** noch in Ihrem Pen übrig ist.

- **Um genau zu sehen, wie viel Insulin noch übrig ist,** benutzen Sie die Dosisanzeige:
  Drehen Sie den Dosiseinstellring so lange, bis die **Dosisanzeige stoppt**.
  Wenn sie 80 anzeigt, sind noch **mindestens 80** Einheiten in Ihrem Pen übrig.
  Wenn sie **weniger als 80** anzeigt, entspricht die angezeigte Zahl der Anzahl der in Ihrem Pen verbliebenen Einheiten.

- Drehen Sie den Dosiseinstellring so lange zurück, bis die Dosisanzeige „0“ anzeigt.
- Wenn Sie mehr Insulin benötigen als die in Ihrem Pen verbliebenen Einheiten, können Sie die Dosis auf zwei Pens aufteilen.

⚠ **Führen Sie die Berechnung sehr sorgfältig durch, wenn Sie Ihre Dosis aufteilen.**
Wenn Sie sich nicht sicher sind, injizieren Sie sich die komplette Dosis mit einem neuen Pen. Wenn Sie die Dosis falsch aufteilen, werden Sie zu wenig oder zu viel Insulin injizieren, was zu einem zu hohen oder einem zu niedrigen Blutzuckerspiegel führen kann.

⚠ **Weitere wichtige Informationen**

- **Haben Sie Ihren Pen immer bei sich.**
- Haben Sie für den Fall des Verlustes oder einer Beschädigung **immer einen zusätzlichen Pen und neue Nadeln bei sich**.
- Bewahren Sie Ihren Pen und die Nadeln immer **unzugänglich für Dritte**, insbesondere Kinder, auf.
- **Teilen Sie** Ihren Pen oder Ihre Nadeln **niemals** mit anderen Menschen. Dies könnte zu Kreuzinfektionen (Übertragung von Infektionen) führen.
- **Teilen Sie** Ihren Pen **niemals** mit anderen Menschen. Ihr Arzneimittel könnte deren Gesundheit gefährden.
- Pflegekräfte müssen **sehr vorsichtig im Umgang mit gebrauchten Nadeln sein,** um das Risiko für Nadelstichverletzungen und Kreuzinfektionen zu senken.

Die Pflege Ihres Pens

Behandeln Sie Ihren Pen mit Vorsicht. Grobe Behandlung oder Fehlgebrauch kann eine ungenaue Dosierung zur Folge haben, die zu einem zu hohen oder einem zu niedrigen Blutzuckerspiegel führen kann.

- **Lassen Sie den Pen nicht in einem Auto** oder an einem anderen Ort, wo es zu heiß oder zu kalt werden kann.
- **Bringen Sie den Pen nicht mit Staub, Schmutz oder Flüssigkeiten in Berührung.**
- **Der Pen darf nicht abgespült, in Flüssigkeit eingeweicht oder mit einem Schmiermittel behandelt werden.** Falls erforderlich, reinigen Sie ihn mit einem milden Reinigungsmittel auf einem feuchten Tuch.

- **Lassen Sie den Pen nicht fallen** und vermeiden Sie Stöße gegen harte Oberflächen.
  Wenn Sie ihn fallen lassen oder ein Problem vermuten, schrauben Sie eine neue Nadel auf und überprüfen Sie vor der Injektion den Insulinfluss.

- **Versuchen Sie nicht, Ihren Pen wieder aufzufüllen.** Sobald er leer ist, muss er entsorgt werden.

- **Versuchen Sie weder Ihren Pen zu reparieren** noch ihn auseinander zu nehmen.

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Ryzodeg 100 Einheiten/ml Injektionslösung in einer Patrone
70 % Insulin degludec / 30 % Insulin aspart

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Ryzodeg und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ryzodeg beachten?
3. Wie ist Ryzodeg anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Ryzodeg aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Ryzodeg und wofür wird es angewendet?

Ryzodeg wird zur Behandlung von Diabetes mellitus bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern ab dem Alter von 2 Jahren angewendet. Es hilft Ihrem Körper dabei, Ihren Blutzuckerspiegel zu senken.

Dieses Arzneimittel enthält zwei Arten von Insulin:
- Basalinsulin, genannt Insulin degludec; dieses hat eine lang anhaltende blutzuckersenkende Wirkung.
- Schnell wirkendes Insulin, genannt Insulin aspart; dieses senkt Ihren Blutzuckerspiegel, kurz nachdem Sie es injiziert haben.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Ryzodeg beachten?

Ryzodeg darf nicht angewendet werden,
- wenn Sie allergisch gegen Insulin degludec, Insulin aspart oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Ryzodeg anwenden. Achten Sie besonders auf Folgendes:

- Niedriger Blutzucker (Unterzuckerung/Hypoglykämie) – wenn Ihr Blutzucker zu niedrig ist, folgen Sie den Anweisungen zu niedrigem Blutzucker in Abschnitt 4.
- Hoher Blutzucker (Hyperglykämie) – wenn Ihr Blutzucker zu hoch ist, folgen Sie den Anweisungen zu hohem Blutzucker in Abschnitt 4.
- Umstellung von einem anderen Insulinarzneimittel – wenn Sie von einer anderen Insulinart, -marke oder Insulin eines anderen Herstellers wechseln, kann es erforderlich sein, dass die Insulindosis verändert wird. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- Zur Anwendung von Pioglitazon zusammen mit Insulin, siehe unten („Pioglitazon“).

- Augenerkrankungen – rasche Verbesserungen der Blutzuckereinstellung können zu einer vorübergehenden Verschlechterung einer diabetischen Retinopathie (eine Augenerkrankung) führen. Wenn Sie Probleme mit Ihren Augen bemerken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.
- Sicherstellen der Anwendung der richtigen Insulinart – überprüfen Sie immer vor jeder Injektion das Insulin-Etikett, um eine versehentliche Verwechslung von Ryzodeg mit anderen Insulinarzneimitteln zu vermeiden.

Wenn Sie schlecht sehen, siehe Abschnitt 3.

Hautveränderungen an der Injektionsstelle
Die Injektionsstelle ist regelmäßig zu wechseln; dies kann helfen, Veränderungen des Unterhautfettgewebes, wie z. B. Verdickungen oder Vertiefungen der Haut oder Knoten unter der Haut, vorzubeugen. Das Insulin wirkt möglicherweise nicht richtig, wenn Sie in einen Bereich mit Knoten, Vertiefungen oder Verdickungen injizieren (siehe Abschnitt 3 „Wie ist Ryzodeg anzuwenden?“). Falls Sie irgendwelche Hautveränderungen an der Injektionsstelle bemerken, berichten Sie Ihrem Arzt darüber. Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie aktuell in einen dieser betroffenen Bereiche injizieren, bevor Sie mit der Injektion in einen anderen Bereich beginnen. Ihr Arzt weist Sie möglicherweise an, Ihren Blutzucker engmaschiger zu überwachen und die Dosis Ihres Insulins oder Ihrer anderen Antidiabetika anzupassen.

Kinder und Jugendliche
Ryzodeg kann bei Jugendlichen und Kindern mit Diabetes mellitus ab dem Alter von 2 Jahren angewendet werden. Ryzodeg sollte bei Kindern im Alter von 2 bis 5 Jahren mit besonderer Vorsicht angewendet werden. Das Risiko eines sehr niedrigen Blutzuckerspiegels kann in dieser Altersgruppe höher sein. Es liegen keine Erfahrungen zur Anwendung von Ryzodeg bei Kindern im Alter von unter 2 Jahren vor.

Anwendung von Ryzodeg zusammen mit anderen Arzneimitteln
Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen oder anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen oder angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen oder anzuwenden. Einige Arzneimittel haben Auswirkungen auf Ihren Blutzuckerspiegel, dies kann bedeuten, dass Ihre Insulindosis angepasst werden muss.

Nachstehend sind die wichtigsten Arzneimittel aufgeführt, die sich auf Ihre Insulinbehandlung auswirken können.

<u>Ihr Blutzuckerspiegel kann sinken (Hypoglykämie), wenn Sie folgende Arzneimittel nehmen:</u>
- andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes mellitus (zum Einnehmen (oral) und zur Injektion)
- Sulfonamide, zur Behandlung von Infektionen
- anabole Steroide, wie z. B. Testosteron
- Betarezeptorenblocker zur Behandlung von hohem Blutdruck. Diese Arzneimittel können das Erkennen der Warnhinweise für einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel erschweren (siehe Abschnitt 4 „Die Warnzeichen einer Unterzuckerung“).
- Acetylsalicylsäure (und andere Salicylate), zur Schmerzbehandlung und bei leichtem Fieber
- Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), zur Behandlung von Depressionen
- Angiotensin-Converting-Enzym (ACE)-Hemmer, zur Behandlung bestimmter Herzkrankheiten oder hohen Blutdrucks.

<u>Ihr Blutzuckerspiegel kann steigen (Hyperglykämie), wenn Sie folgende Arzneimittel nehmen:</u>
- Danazol, zur Behandlung einer Endometriose
- Orale Kontrazeptiva (zur Schwangerschaftsverhütung)
- Schilddrüsenhormone, zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen
- Wachstumshormon, zur Behandlung von Wachstumshormonmangel
- Glucocorticoide, wie z. B. „Cortison“, zur Behandlung von Entzündungen

- Sympathomimetika, wie z. B. Epinephrin (Adrenalin), Salbutamol oder Terbutalin, zur Behandlung von Asthma
- Thiazide, zur Behandlung von hohem Blutdruck oder starker Flüssigkeitsansammlung (Wasser) im Körper.

Octreotid und Lanreotid: zur Behandlung einer seltenen Störung, bei der zu viel Wachstumshormon ausgeschüttet wird (Akromegalie). Beide können Ihren Blutzuckerspiegel entweder ansteigen lassen oder senken.

Pioglitazon: orales Antidiabetikum zur Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2. Einige Patienten mit bereits seit Langem bestehenden Diabetes mellitus Typ 2 und Herzerkrankung oder vorausgegangenem Schlaganfall, die mit Pioglitazon und Insulin behandelt wurden, entwickelten eine Herzinsuffizienz. Informieren Sie Ihren Arzt sofort, wenn bei Ihnen Symptome einer Herzinsuffizienz, wie ungewöhnliche Kurzatmigkeit oder eine schnelle Gewichtszunahme oder lokale Schwellungen (Ödeme) auftreten.

Wenn einer der obigen Punkte auf Sie zutrifft (oder wenn Sie nicht sicher sind), wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

Anwendung von Ryzodeg zusammen mit Alkohol
Wenn Sie Alkohol trinken, kann sich Ihr Insulinbedarf verändern. Ihr Blutzuckerspiegel kann entweder ansteigen oder sinken. Sie sollten Ihren Blutzuckerspiegel daher öfter als gewöhnlich messen.

Schwangerschaft und Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Ryzodeg dem Baby während der Schwangerschaft oder der Stillzeit schadet. Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Es kann sein, dass Ihre Insulindosis während der Schwangerschaft und nach der Entbindung angepasst werden muss. Eine engmaschige Kontrolle Ihres Diabetes während der Schwangerschaft und die Vorbeugung von zu niedrigem Blutzucker (Hypoglykämien) sind besonders für die Gesundheit Ihres Babys wichtig.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen
Ein zu niedriger oder zu hoher Blutzuckerspiegel kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Werkzeugen und Maschinen einschränken. Ist Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig oder zu hoch, kann Ihre Konzentrations- oder Reaktionsfähigkeit eingeschränkt sein. Damit könnten Sie sich selbst oder andere in Gefahr bringen. Fragen Sie Ihren Arzt, ob Sie fahren können, wenn:
- Ihr Blutzuckerspiegel oft zu niedrig ist.
- Sie es schwierig finden, einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel zu erkennen.

Wichtige Information über bestimmte sonstige Bestandteile von Ryzodeg
Dieses Arzneimittel enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h., das Arzneimittel ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Ryzodeg anzuwenden?

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Wenn Sie blind oder sehbehindert sind und die Dosisanzeige des Pens nicht ablesen können, verwenden Sie dieses Insulinarzneimittel nicht ohne Hilfe. Lassen Sie sich von einer Person mit gutem Sehvermögen helfen, die in der Anwendung des Pens geschult ist.

Ihr Arzt wird mit Ihnen entscheiden:

- wie viel Ryzodeg Sie täglich benötigen und zu welcher Mahlzeit bzw. welchen Mahlzeiten Sie es benötigen,
- wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel messen sollen und ob Sie eine höhere oder niedrigere Dosis benötigen.

Flexibilität beim Zeitpunkt der Anwendung
- Befolgen Sie immer die Dosierungsempfehlungen Ihres Arztes.
- Ryzodeg kann entweder ein- oder zweimal täglich angewendet werden.
- Wenden Sie es bei der bzw. den Hauptmahlzeit(en) an; Sie können den Zeitpunkt der Anwendung ändern, vorausgesetzt, dass Ryzodeg bei der bzw. den größten Mahlzeiten angewendet wird.
- Wenn Sie Ihre bisherige Ernährung umstellen möchten, besprechen Sie dies zunächst mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, da sich mit einer Ernährungsumstellung auch Ihr Insulinbedarf ändern kann.

Basierend auf Ihrem Blutzuckerspiegel kann Ihr Arzt Ihre Dosis anpassen.

Wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, fragen Sie Ihren Arzt, ob Ihre Behandlung angepasst werden muss.

Anwendung bei älteren Patienten (≥ 65 Jahre alt)
Ryzodeg kann bei älteren Patienten angewendet werden, aber es kann sein, dass Sie Ihren Blutzuckerspiegel häufiger kontrollieren müssen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Anpassungen bei Ihrer Dosis.

Anwendung bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen
Wenn Sie Nieren- oder Leberfunktionsstörungen haben, kann es sein, dass Sie Ihren Blutzuckerspiegel öfter bestimmen müssen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Anpassungen bei Ihrer Dosis.

Injektion Ihres Arzneimittels
Bevor Sie Ryzodeg zum ersten Mal anwenden, wird Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal die korrekte Anwendung zeigen.
- Bitte lesen Sie auch das Handbuch Ihres Insulininjektionssystems.
- Überprüfen Sie die Bezeichnung und die Stärke auf dem Etikett, um sicherzustellen, dass es sich um Ryzodeg 100 Einheiten/ml handelt.

Ryzodeg darf nicht angewendet werden,
- in Insulininfusionspumpen.
- wenn die Patrone oder das Injektionssystem, das Sie benutzen, beschädigt sind. Geben Sie es Ihrem Apotheker zurück. Weitere Anleitungen finden Sie im Handbuch Ihres Injektionssystems.
- wenn die Patrone beschädigt ist oder nicht korrekt aufbewahrt wurde (siehe Abschnitt 5 „Wie ist Ryzodeg aufzubewahren?“).
- wenn das Insulin nicht klar und farblos aussieht.

Wie wird das Arzneimittel injiziert?
- Ryzodeg wird unter die Haut (subkutan) injiziert. Injizieren Sie es nicht in eine Vene oder einen Muskel.
- Für die Injektion sind Ihre Bauchdecke (Abdomen), Ihre Oberarme oder die Vorderseite Ihrer Oberschenkel am besten geeignet.
- Wechseln Sie jeden Tag die Injektionsstelle, um das Risiko der Bildung von Verdickungen und Vertiefungen in der Haut zu verringern (siehe Abschnitt 4).
- Benutzen Sie immer für jede Injektion eine neue Nadel. Die Wiederverwendung von Nadeln kann das Risiko von verstopften Nadeln erhöhen, was zu einer ungenauen Dosierung führt. Entsorgen Sie die Nadel nach jedem Gebrauch ordnungsgemäß.

Wenn Sie eine größere Menge von Ryzodeg angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie zu viel Insulin injizieren, kann Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig werden (Hypoglykämie) – siehe Hinweise in Abschnitt 4 „Zu niedriger Blutzucker“.

Wenn Sie die Anwendung von Ryzodeg vergessen haben
Wenn Sie eine Dosis Ryzodeg vergessen haben, injizieren Sie sich diese Dosis mit der nächsten großen Mahlzeit am selben Tag und kehren Sie anschließend zum normalen Anwendungsplan zurück. Injizieren Sie nicht zum Ausgleich für die vergessene Dosis eine doppelte Dosis.

Wenn Sie die Anwendung von Ryzodeg abbrechen
Beenden Sie Ihre Insulintherapie nicht, ohne mit Ihrem Arzt zu sprechen. Wenn Sie die Anwendung Ihres Insulins beenden, könnte dies zu einem sehr hohen Blutzuckerspiegel und Ketoazidose (einer Übersäuerung des Blutes) führen (siehe Hinweise in Abschnitt 4 „Zu hoher Blutzucker“).

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Hypoglykämie (zu niedriger Blutzucker) kann bei der Insulinbehandlung sehr häufig auftreten (kann bei mehr als 1 von 10 Behandelten auftreten). Dies kann sehr schwerwiegend sein. Wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu stark abfällt, können Sie bewusstlos werden. Schwere Hypoglykämien können Hirnschäden verursachen und können lebensbedrohlich sein. Wenn Sie Symptome einer Unterzuckerung haben, unternehmen Sie sofort etwas, um Ihren Blutzuckerspiegel zu erhöhen. Siehe Hinweis in „Zu niedriger Blutzucker“ weiter unten.

Wenn bei Ihnen eine schwere allergische Reaktion auf das Insulin oder einen der sonstigen Bestandteile von Ryzodeg auftritt (wird selten beobachtet), beenden Sie die Anwendung dieses Arzneimittels und suchen Sie sofort einen Arzt auf. Die Anzeichen einer schweren allergischen Reaktion sind:
- Die lokalen Reaktionen breiten sich auf andere Körperteile aus.
- Sie fühlen sich plötzlich unwohl und schwitzen.
- Ihnen wird schlecht (Sie erbrechen sich).
- Sie bekommen Atembeschwerden.
- Sie bekommen Herzrasen oder Ihnen ist schwindelig.

Weitere Nebenwirkungen können sein:

Häufig *(kann bei bis zu 1 von 10 Behandelten auftreten)*
Lokale Reaktionen: Es können lokale Reaktionen an der Injektionsstelle auftreten. Symptome sind unter anderem: Schmerz, Rötung, Nesselsucht, Schwellung und Juckreiz. Diese Reaktionen verschwinden normalerweise nach einigen Tagen. Suchen Sie Ihren Arzt auf, falls sie nach einigen Wochen nicht verschwunden sind. Brechen Sie die Behandlung mit Ryzodeg ab und suchen Sie sofort einen Arzt auf, wenn die Reaktionen schwerwiegend sind. Für weitere Informationen siehe „schwere allergische Reaktion“ weiter oben.

Gelegentlich *(kann bei bis zu 1 von 100 Behandelten auftreten)*
Schwellung an den Gelenken: Wenn Sie Ihr Arzneimittel zum ersten Mal anwenden, lagert Ihr Körper möglicherweise ungewöhnlich viel Wasser ein. Dies verursacht Schwellungen an den Knöcheln und anderen Gelenken. Normalerweise klingen diese bald ab.

Selten *(kann bei bis zu 1 von 1.000 Behandelten auftreten)*
Dieses Arzneimittel kann allergische Reaktionen wie Nesselsucht, Schwellungen der Zunge und Lippen, Diarrhoe, Übelkeit, Müdigkeit und Juckreiz auslösen.

Häufigkeit nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Hautveränderungen an der Injektionsstelle: Wenn Sie Insulin in dieselbe Stelle injizieren, kann das

Fettgewebe entweder schrumpfen (Lipoatrophie) oder dicker werden (Lipohypertrophie). Außerdem können Knoten unter der Haut durch die Ansammlung eines Proteins namens Amyloid verursacht werden (kutane Amyloidose). Das Insulin wirkt möglicherweise nicht richtig, wenn Sie in einen Bereich mit Knoten, Vertiefungen oder Verdickungen injizieren. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion; dies kann helfen, diesen Hautreaktionen vorzubeugen.

Allgemeine Auswirkungen einer Diabetes-Behandlung
- Zu niedriger Blutzucker (Hypoglykämie)

Zu niedriger Blutzucker kann auftreten, falls Sie:
Alkohol trinken, zu viel Insulin injizieren, sich mehr als sonst körperlich anstrengen, zu wenig essen oder eine Mahlzeit auslassen.

Die Warnzeichen einer Unterzuckerung können plötzlich auftreten und können sein:
Kopfschmerzen, undeutliche Sprache, Herzrasen, kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Übelkeit, großer Hunger, Nervosität oder Zittern, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit, Schwäche und Schläfrigkeit, Verwirrung, Konzentrationsschwierigkeiten, vorübergehende Sehstörungen.

Was zu tun ist, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig wird
- Nehmen Sie Traubenzucker oder eine andere stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit wie Süßigkeiten, Kekse oder Fruchtsaft zu sich (Sie sollten daher für den Notfall immer Traubenzucker oder eine stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit bei sich haben).
- Messen Sie Ihren Blutzucker falls möglich und ruhen Sie sich aus. Es kann sein, dass Sie Ihren Blutzucker mehrmals messen müssen, da wie bei allen Basalinsulinen die Erholung von der Unterzuckerung verzögert sein kann.
- Warten Sie, bis die Symptome der Unterzuckerung verschwunden sind oder sich Ihr Blutzuckerspiegel normalisiert hat. Dann führen Sie Ihre Insulinbehandlung wie gewohnt fort.

Was andere Personen tun müssen, wenn Sie das Bewusstsein verlieren
Sagen Sie allen Menschen in Ihrem Umfeld, dass Sie Diabetes haben. Erklären Sie ihnen, was passieren könnte, wenn Ihr Blutzucker zu niedrig wird, einschließlich des Risikos, aufgrund einer Unterzuckerung bewusstlos zu werden.

Sagen Sie ihnen, dass sie Sie im Falle einer Bewusstlosigkeit:
- in die stabile Seitenlage bringen müssen
- sofort einen Arzt verständigen müssen
- **nichts** zu Essen oder Trinken geben dürfen, da Sie daran ersticken könnten.

Sie können das Bewusstsein schneller wiedererlangen, wenn Ihnen Glucagon injiziert wird. Dies muss eine Person übernehmen, die mit dessen Anwendung vertraut ist.
- Wenn Ihnen Glucagon gegeben wurde, sollten Sie, sobald Sie wieder bei Bewusstsein sind, Zucker oder ein zuckerhaltiges Produkt zu sich nehmen.
- Wenn Sie nicht auf eine Glucagoninjektion ansprechen, müssen Sie in einem Krankenhaus weiterbehandelt werden.
- Wenn eine anhaltende schwere Unterzuckerung nicht behandelt wird, kann das zu vorübergehenden oder dauerhaften Hirnschäden oder sogar zum Tod führen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn:
- Ihr Blutzuckerspiegel so sehr gesunken ist, dass Sie das Bewusstsein verloren hatten
- Ihnen Glucagon injiziert wurde
- Sie in letzter Zeit öfter einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel hatten.

Sie müssen mit Ihrem Arzt sprechen, da möglicherweise die Dosierung und der Zeitpunkt Ihrer Insulininjektionen, Ihre Ernährung oder Ihre körperliche Bewegung angepasst werden müssen.

- Zu hoher Blutzucker (Hyperglykämie)

Zu hoher Blutzucker kann auftreten, falls Sie:

mehr essen oder sich weniger körperlich betätigen als üblich, Alkohol trinken, eine Infektion oder Fieber haben, nicht genug Insulin injiziert haben, dauerhaft zu wenig Insulin für Ihren Bedarf anwenden, die Anwendung Ihres Insulins vergessen oder Ihre Insulinbehandlung abbrechen, ohne dies mit Ihrem Arzt besprochen zu haben.

Die Warnzeichen zu hohen Blutzuckers treten normalerweise allmählich auf:
gerötete trockene Haut, Schläfrigkeit oder Müdigkeit, Mundtrockenheit, fruchtig (nach Aceton) riechender Atem, verstärkter Harndrang, Durst, Appetitlosigkeit, Übelkeit oder Erbrechen.
Diese Symptome können Anzeichen eines sehr ernsten Zustandes sein, den man Ketoazidose nennt. Ketoazidose bezeichnet die Zunahme von Säure im Blut, da der Körper Fett anstatt Zucker abbaut. Wenn er nicht behandelt wird, kann dieser Zustand zu diabetischem Koma oder schließlich zum Tod führen.

Was zu tun ist, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu hoch ansteigt
- Messen Sie Ihren Blutzuckerspiegel.
- Untersuchen Sie Ihren Urin auf Ketone.
- Suchen Sie sofort einen Arzt auf.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Ryzodeg aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Penfill Etikett und dem Umkarton nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Vor dem ersten Gebrauch
Im Kühlschrank lagern (2°C bis 8°C). Nicht einfrieren. Vom Kühlaggregat fernhalten.

Nach dem ersten Öffnen oder bei Verwendung als Ersatz
Nicht im Kühlschrank lagern. Sie können Ihre Ryzodeg Patrone (Penfill) mit sich führen und bei Raumtemperatur (nicht über 30°C) bis zu 4 Wochen lang aufbewahren.

Bewahren Sie Ryzodeg Penfill immer im Umkarton auf, wenn es nicht in Gebrauch ist, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Ryzodeg enthält
- Die Wirkstoffe sind Insulin degludec und Insulin aspart. Jeder ml Lösung enthält 100 Einheiten Insulin degludec/Insulin aspart im Verhältnis 70/30 (entsprechend 2,56 mg Insulin degludec und 1,05 mg Insulin aspart). Jede Patrone enthält 300 Einheiten Insulin degludec/Insulin aspart in 3 ml Lösung.

- Die sonstigen Bestandteile sind Glycerol, Metacresol, Phenol, Natriumchlorid, Zinkacetat, Salzsäure und Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) sowie Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2).

Wie Ryzodeg aussieht und Inhalt der Packung
Ryzodeg ist eine klare und farblose Injektionslösung in einer Patrone (300 Einheiten pro 3 ml).

Packungsgrößen von 5 und 10 Patronen mit jeweils 3 ml.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Dänemark

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu verfügbar.