

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada
Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en cartucho

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec/insulina asparta* en una proporción 70/30 (equivalente a 2,56 mg de insulina degludec y 1,05 mg de insulina asparta).

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada

Una pluma precargada contiene 300 unidades de insulina degludec/insulina asparta en 3 ml de solución.

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en cartucho

Un cartucho contiene 300 unidades de insulina degludec/insulina asparta en 3 ml de solución.

* Obtenida en *Saccharomyces cerevisiae* por tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada

Solución inyectable (FlexTouch).

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en cartucho

Solución inyectable (Penfill).

Solución transparente, incolora y neutra

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Este medicamento es una insulina soluble compuesta por la insulina basal degludec y la insulina asparta prandial de acción rápida.

La potencia de los análogos de insulina, entre los que se incluye Ryzodeg, se expresa en unidades. Una (1) unidad de esta insulina corresponde a 1 unidad internacional de insulina humana, 1 unidad de insulina glargina, 1 unidad de insulina detemir o 1 unidad de insulina asparta bifásica.

La dosis de Ryzodeg se determina según las necesidades individuales del paciente. Se recomienda que los ajustes de dosis se basen en mediciones de glucosa plasmática en ayunas.

Puede ser necesario ajustar la dosis si el paciente aumenta su actividad física, cambia su dieta habitual o sufre una enfermedad concomitante.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Se puede administrar Ryzodeg una o dos veces al día con la(s) principal(es) comida(s), en combinación con antidiabéticos orales y en combinación con bolos de insulina (ver sección 5.1). Cuando se utiliza Ryzodeg una vez al día, se debe considerar el cambio a dos veces al día cuando se necesiten dosis mayores, por ejemplo, para evitar hipoglucemias. Divida la dosis en base a las necesidades individuales del paciente y la administración con las principales comidas.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

Se puede administrar Ryzodeg una vez al día a la hora de comer en combinación con insulina de acción corta/rápida en el resto de las comidas.

Flexibilidad en el horario de administración

Ryzodeg permite flexibilidad respecto al horario de administración de la insulina, siempre que esta se administre con las comidas principales.

Si el paciente olvida una dosis de este medicamento, puede administrarse la dosis olvidada con la siguiente comida principal de ese día y, a continuación, reanudar el esquema de dosificación habitual. Los pacientes no deben administrarse una dosis adicional para compensar la dosis olvidada.

Inicio

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

La dosis inicial diaria total recomendada es de 10 unidades con las comidas y requiere posteriores ajustes individuales en la dosis.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La dosis de Ryzodeg inicial recomendada es del 60–70% de las necesidades de insulina diaria total. Este medicamento debe administrarse una vez al día con una comida en combinación con insulina de acción corta/rápida en el resto de las comidas y requiere posteriores ajustes individuales en la dosis.

Cambio desde otras insulinas

Se recomienda un estricto control glucémico durante el cambio y las primeras semanas después del cambio. Puede resultar necesario ajustar la dosis y el horario de administración de insulinas de acción rápida o de acción corta administradas de forma simultánea o del tratamiento concomitante con otros antidiabéticos.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

Los pacientes que pasan de un tratamiento con insulina basal o premezclada una vez al día pueden cambiar unidad a unidad a Ryzodeg una o dos veces al día con una dosis de insulina total igual a su dosis de insulina diaria total anterior.

Los pacientes que pasan de un tratamiento con insulina basal o premezclada más de una vez al día pueden cambiar unidad a unidad a Ryzodeg una o dos veces al día con una dosis de insulina total igual a su dosis de insulina diaria total anterior.

Los pacientes que pasan de un tratamiento con insulina bolo-basal a Ryzodeg tendrán que convertir su dosis en función de sus necesidades individuales. En general, los pacientes parten del mismo número de unidades basales.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

La dosis de Ryzodeg inicial recomendada es del 60–70% de las necesidades de insulina diaria total en combinación con insulina de acción corta/rápida en el resto de las comidas y requiere posteriores ajustes individuales en la dosis.

Poblaciones especiales

Edad avanzada (≥ 65 años)

Ryzodeg se puede utilizar con edad avanzada. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal y hepática

Ryzodeg se puede utilizar en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Es necesario intensificar el control glucémico y ajustar individualmente la dosis de insulina (ver sección 5.2).

Población pediátrica

No hay experiencia clínica con el uso de este medicamento en niños menores de 2 años de edad. Este medicamento se puede utilizar en adolescentes y niños a partir de 2 años (ver sección 5.1). Al cambiar de otro régimen de insulina a Ryzodeg, es necesario considerar una reducción del total de insulina necesaria de forma individual, con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia (ver sección 4.4).

Ryzodeg se debe utilizar con especial precaución en niños de 2 a 5 años de edad ya que los datos de los ensayos clínicos indican que puede haber un mayor riesgo de hipoglucemia grave en niños de este grupo de edad (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.1).

Forma de administración

Solo debe administrarse por vía subcutánea.

Este medicamento no se debe administrar por vía intravenosa, ya que puede provocar una hipoglucemia grave.

Este medicamento no se debe administrar por vía intramuscular, ya que puede cambiar la absorción.

Este medicamento no debe utilizarse en bombas de perfusión de insulina.

Este medicamento no se debe extraer del cartucho de la pluma precargada a una jeringa (ver sección 4.4).

Ryzodeg se administra por vía subcutánea mediante inyección en la pared abdominal, la zona superior del brazo o el muslo. Siempre se debe rotar el punto de inyección dentro de la misma zona para reducir el riesgo de lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver secciones 4.4 y 4.8).

Se debe instruir a los pacientes para utilizar siempre una aguja nueva. La reutilización de las agujas de las plumas de insulina incrementa el riesgo de bloqueo de las mismas, lo que puede dar lugar a infradosificación o sobredosificación. En el caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que acompañan el prospecto (ver sección 6.6).

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada

Ryzodeg viene en una pluma precargada (FlexTouch) diseñada para ser utilizada con las agujas NovoFine o NovoTwist. La pluma precargada administra 1-80 unidades en incrementos de 1 unidad.

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en cartucho

Ryzodeg viene en un cartucho (Penfill) diseñado para ser utilizado con los sistemas de administración de insulina de Novo Nordisk y con las agujas NovoFine o NovoTwist.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipoglucemia

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso no previsto pueden producir una hipoglucemia.

Puede producirse una hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en comparación con el requerimiento de insulina (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9).

En niños, se debe tener un cuidado especial para ajustar la dosis de insulina con la ingesta de alimentos y actividades físicas con el fin de minimizar el riesgo de hipoglucemia. Ryzodeg se puede asociar con una mayor frecuencia de hipoglucemia grave en comparación con un régimen bolo-basal

en la población pediátrica, particularmente en niños de 2 a 5 años (ver sección 5.1). Para este grupo de edad, Ryzodeg debe ser considerado de forma individual.

Los pacientes cuyo control glucémico mejora en gran medida (por ejemplo, por medio de terapia insulínica intensiva) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de aviso de hipoglucemia y deben ser avisados de esta posibilidad. Los síntomas de aviso habituales pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración.

Las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones y situaciones febriles, por regla general aumentan el requerimiento de insulina del paciente. Enfermedades concomitantes renales, hepáticas o que afecten a las glándulas suprarrenales, pituitaria o tiroidea, pueden requerir un cambio en la dosis de insulina.

Como ocurre con otras insulinas basales o insulinas con un componente basal, el efecto prolongado de Ryzodeg puede retrasar la recuperación de una hipoglucemia.

Hiperglucemia

Se recomienda la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia grave.

La dosificación inadecuada y/o la interrupción del tratamiento en pacientes con necesidades de insulina puede ocasionar hiperglucemia y potencialmente cetoacidosis diabética. Asimismo, enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden provocar hiperglucemia y, por tanto, aumentar la necesidad de insulina.

Los primeros síntomas de hiperglucemia generalmente aparecen de forma gradual, a lo largo de un período de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, sequedad de boca, pérdida de apetito así como aliento con olor a acetona. En diabetes mellitus tipo 1, los acontecimientos hiperglucémicos no tratados pueden acabar dando lugar a una cetoacidosis diabética, la cual es potencialmente letal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se debe enseñar a los pacientes a realizar una rotación continua del punto de inyección para reducir el riesgo de sufrir lipodistrofia y amiloidosis cutánea. Hay un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control de la glucemia tras las inyecciones de insulina en puntos con estas reacciones. Se ha notificado que un cambio repentino en el punto de inyección en una zona no afectada produce hipoglucemia. Se recomienda vigilar la glucosa en sangre después de cambiar el punto de inyección de una zona afectada a una zona no afectada, y podrá considerarse el ajuste de las medicaciones antidiabéticas.

Cambio desde otras insulinas

El cambio de un paciente a otro tipo, marca o fabricante de insulina se debe realizar bajo supervisión médica y puede hacer que sea necesario un cambio en la dosis.

Combinación de pioglitazona e insulinas

Cuando la pioglitazona fue utilizada en combinación con insulina, se notificaron casos de insuficiencia cardiaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca. Esto se debe tener en cuenta si se considera el tratamiento combinado de pioglitazona y Ryzodeg. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardiaca, ganancia de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona si tiene lugar cualquier deterioro de los síntomas cardiacos.

Trastornos oculares

La intensificación del tratamiento con insulina, con una mejora brusca del control glucémico, puede asociarse a un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética, mientras que un control glucémico mejorado a largo plazo reduce el riesgo del avance de dicha enfermedad.

Cómo evitar confusiones entre insulinas

Debe indicarse a los pacientes que comprueben siempre la etiqueta de la insulina antes de cada inyección para evitar confusiones entre Ryzodeg y otras insulinas.

Los pacientes deben comprobar visualmente las unidades marcadas en el contador de dosis de la pluma. Por lo tanto, para que puedan inyectarse es imprescindible que sean capaces de leer dicho contador. Los pacientes invidentes o con visión reducida siempre deben pedir ayuda a otra persona sin problemas de visión y formada en el uso del dispositivo de administración de insulina.

Para evitar errores de dosificación y posibles sobredosis, los pacientes y los profesionales sanitarios no deben usar nunca una jeringa para extraer el medicamento del cartucho de la pluma precargada.

En el caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que acompañan al prospecto (ver sección 6.6).

Anticuerpos anti-insulina

La administración de insulina puede provocar la formación de anticuerpos. En casos raros la presencia de estos anticuerpos anti-insulina puede hacer necesario el ajuste de la dosis de insulina para corregir una tendencia a la hiper o hipoglucemia.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Se sabe que ciertos medicamentos interaccionan con el metabolismo de la glucosa.

Las siguientes sustancias pueden reducir los requerimientos de insulina

Antidiabéticos orales, agonistas del receptor de GLP-1, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), salicilatos, esteroides anabólicos y sulfonamidas.

Las siguientes sustancias pueden aumentar los requerimientos de insulina

Anticonceptivos orales, tiazidas, glucocorticoides, hormonas tiroideas, simpaticomiméticos, hormona de crecimiento y danazol.

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

La octreotida y lanreotida pueden aumentar o reducir los requerimientos de insulina.

El alcohol puede intensificar o reducir el efecto hipoglucemiante de la insulina.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay experiencia clínica con el uso de este medicamento en mujeres embarazadas.

Los estudios sobre reproducción animal no han revelado diferencia alguna entre la insulina degludec y la insulina humana por lo que respecta a la embriotoxicidad y la teratogenicidad.

En general, se recomienda intensificar el control de la glucemia y la monitorización de mujeres embarazadas con diabetes durante todo el embarazo y cuando se planifica el mismo. Los

requerimientos de insulina generalmente disminuyen en el primer trimestre del embarazo y aumentan posteriormente durante el segundo y tercer trimestre. Después del parto, los requerimientos de insulina vuelven rápidamente a los niveles previos al embarazo.

Lactancia

No hay experiencia clínica con el uso de Ryzodeg durante la lactancia. En ratas, la insulina degludec se excretó en la leche; la concentración en leche fue inferior a la concentración en plasma.

Se desconoce si la insulina degludec/insulina asparta se excreta en la leche materna. No se prevén efectos metabólicos en niños/recién nacidos lactantes.

Fertilidad

Los estudios sobre reproducción animal con insulina degludec no han revelado efectos adversos sobre la fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, la capacidad de concentración y de reacción de los pacientes diabéticos puede verse afectada por una hipoglucemia. Esto puede suponer un riesgo en situaciones en las que estas capacidades sean de especial importancia (por ejemplo conducir o utilizar máquinas).

Debe advertirse a los pacientes que extremen las precauciones para evitar una hipoglucemia mientras conducen. Esto es particularmente importante en aquellos pacientes con reducida o nula capacidad para percibir los síntomas de una hipoglucemia, o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se considerará la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La hipoglucemia es la reacción adversa notificada más frecuentemente durante el tratamiento (ver sección “Descripción de los efectos adversos señalados” más adelante).

Tabla de efectos adversos

Los efectos adversos descritos a continuación están basados en los datos de los ensayos clínicos y se clasifican de acuerdo a la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Las categorías de frecuencias vienen definidas por la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos del sistema inmunológico	Raras	Hipersensibilidad Urticaria
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Hipoglucemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	No conocida	Lipodistrofia Amiloidosis cutánea†
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Reacciones en la zona de inyección
	Poco frecuentes	Edema periférico

† RAM de fuentes postcomercialización.

Descripción de los efectos adversos señalados

Trastornos del sistema inmunológico

Las insulinas pueden producir reacciones alérgicas. Las reacciones alérgicas inmediatas a la propia insulina o a los excipientes pueden poner en peligro la vida de los pacientes.

Se han notificado casos raros de hipersensibilidad (manifestada por hinchazón de la lengua y los labios, diarrea, náuseas, cansancio y prurito) y urticaria derivados del uso de Ryzodeg.

Hipoglucemia

Puede aparecer hipoglucemia si la dosis de insulina es demasiado alta en relación al requerimiento de insulina. Una hipoglucemia grave puede producir un estado de inconsciencia y/o convulsiones y puede dar lugar a una insuficiencia cerebral temporal o permanente o incluso la muerte. Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudor frío, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad no habitual, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, cambios en la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Puede producirse lipodistrofia (incluidas lipohipertrofia y lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el punto de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del punto de inyección dentro la zona de administración de la inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones (ver sección 4.4).

Reacciones en la zona de inyección

Se han producido reacciones en la zona de inyección (como hematoma, dolor, hemorragia, eritema, nódulos, hinchazón, cambio de color, prurito, calor y abultamiento en el lugar de inyección) en pacientes tratados con Ryzodeg. Estas reacciones suelen ser leves y transitorias y normalmente desaparecen durante el tratamiento continuado.

Población pediátrica

Se ha administrado Ryzodeg a niños y adolescentes menores de 18 años para la investigación de sus propiedades farmacocinéticas (ver sección 5.2). Se ha demostrado la seguridad y eficacia en un ensayo en niños de 2 a menores de 18 años. La frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos en la población pediátrica no muestran diferencias a la experiencia en la población diabética general con excepción de una mayor incidencia de hipoglucemia grave en comparación con un régimen bolo basal en la población pediátrica, particularmente en niños de 2 a 5 años de edad (ver las secciones 4.2, 4.4 y 5.1).

Otras poblaciones especiales

En base a los resultados de los ensayos clínicos, la frecuencia, tipo y gravedad de los efectos adversos observados en la edad avanzada y en los pacientes con insuficiencia renal o hepática no muestran ninguna diferencia con la población general, en la cual existe una mayor experiencia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

No es posible fijar definiciones específicas relativas a la sobredosificación de las insulinas; sin embargo, se puede desarrollar hipoglucemia en fases secuenciales si el paciente recibe una dosis de insulina superior a sus requerimientos:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con administración oral de glucosa o productos azucarados. Por consiguiente se recomienda que los pacientes diabéticos lleven siempre productos azucarados encima.
- Los episodios hipoglucémicos graves en los que el paciente no puede administrarse el tratamiento a sí mismo pueden tratarse con inyección intramuscular o subcutánea de glucagón (0,5 a 1 mg) administrada por una persona entrenada, o bien glucosa por vía intravenosa

administrada por un profesional sanitario. Se debe administrar glucosa intravenosa, si el paciente no responde al glucagón en 10-15 minutos. Se recomienda la administración de carbohidratos orales al paciente una vez recuperada la consciencia, a fin de prevenir una recaída.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Medicamentos utilizados en la diabetes. Insulinas y análogos para inyección, intermedia o de acción prolongada combinados con acción rápida, código ATC: A10AD06.

Mecanismo de acción

La insulina degludec y la insulina asparta se unen específicamente al receptor de insulina humana y producen los mismos efectos farmacológicos que esta.

El efecto hipoglucemiante de la insulina se debe a que facilita la absorción de la glucosa al unirse a los receptores de insulina en las células musculares y adiposas, y a que inhibe al mismo tiempo la producción hepática de glucosa.

Efectos farmacodinámicos

El efecto farmacodinámico de Ryzodeg está claramente diferenciado para cada uno de los dos componentes (Figura 1) y el perfil de acción resultante refleja los componentes individuales, la insulina asparta de acción rápida y la insulina basal degludec.

El componente basal de Ryzodeg (insulina degludec) forma multihexámeros solubles cuando se inyecta por vía subcutánea, dando lugar a la formación de un depósito desde el que se absorbe a la circulación esta insulina de forma continuada y lenta, produciendo un efecto hipoglucemiante plano y estable. Este efecto se mantiene en la coformulación con insulina asparta y no interfiere con los monómeros de insulina asparta de acción rápida.

Ryzodeg tiene un inicio de acción rápido que ocurre tan pronto como se administra la inyección que cubre la comida, mientras que el componente basal tiene un perfil de acción plano y estable que proporciona una cobertura continua de las necesidades de insulina basal. La duración de la acción de una sola dosis de Ryzodeg es superior a 24 horas.

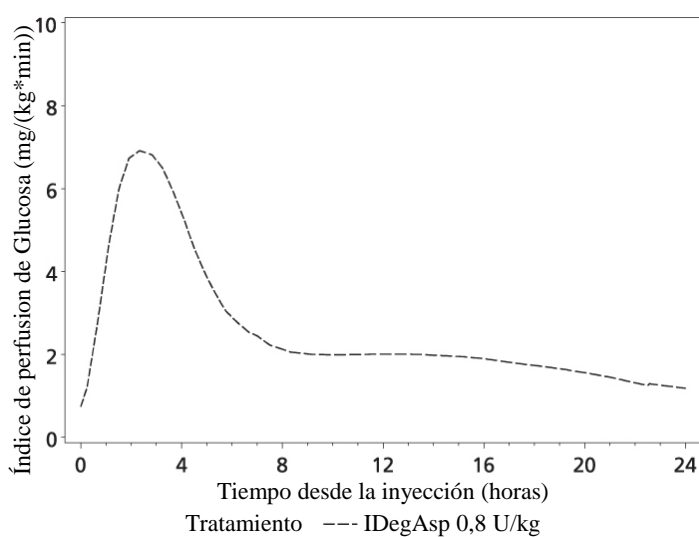


Figura 1: Farmacodinámica, dosis única - Perfil de índice de perfusión de glucosa medio - Pacientes con diabetes mellitus tipo 1 - 0,8 U/kg Ryzodeg - Ensayo 3539

El efecto hipoglucemiante total y máximo de Ryzodeg aumenta en proporción lineal al aumento de la dosis. Este efecto se estabiliza a los 2-3 días de la administración de la dosis.

No hay diferencia alguna en el efecto farmacodinámico de este medicamento entre la edad avanzada y pacientes más jóvenes.

Eficacia clínica y seguridad

Se realizaron siete estudios clínicos “treat to target”, multinacionales, aleatorizados, controlados y abiertos de entre 26 y 52 semanas de duración en los que se administró Ryzodeg a un total de 1.761 pacientes con diabetes mellitus (1 estudio con 362 pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y 6 estudios con 1.399 pacientes con diabetes mellitus tipo 2). Se comparó la administración de Ryzodeg una vez al día con insulina glargina (100 unidades/ml) (IGlar) una vez al día en dos ensayos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Tabla 1). La administración de Ryzodeg dos veces al día se comparó con insulina asparta bifásica 30 (BIAsp 30) dos veces al día en dos ensayos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (Tabla 2) e insulina degludec (IDeg) una vez al día junto con insulina asparta (IAsp) de 2 a 4 veces al día en un ensayo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Se comparó Ryzodeg una vez al día con insulina glargina (IGlar) una vez al día junto con IAsp una vez al día en un ensayo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Después de 26 semanas de tratamiento se puede dividir la dosis de Ryzodeg a dos veces al día. En todos los ensayos en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se permitió la administración de antidiabéticos orales (ADOs). La administración de Ryzodeg una vez al día junto con insulina asparta (IAsp) se comparó también con insulina detemir (IDet) una o dos veces al día junto con IAsp en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (Tabla 3).

Se confirmó la no inferioridad en el cambio de HbA_{1c} desde el valor inicial hasta el final del ensayo en 6 de los 7 estudios con respecto a todos los comparadores, cuando se trató a los pacientes hasta alcanzar el objetivo, mientras que no se confirmó la no inferioridad en un estudio (que comparaba IDegAsp dos veces al día con IDeg una vez al día junto con IAsp de 2 a 4 veces al día) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

No hay un desarrollo clínicamente relevante de anticuerpos anti-insulina después del tratamiento a largo plazo con Ryzodeg.

Pacientes con diabetes mellitus tipo 2

En dos ensayos con el tratamiento combinado de insulina y ADO en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, tanto en pacientes sin tratamiento previo de insulina (inicio de insulina), como en pacientes que ya recibían insulina (intensificación de insulina), Ryzodeg una vez al día demostró un control glucémico (HbA_{1c}) similar al de IGlar (administrada según ficha técnica) (Tabla 1). Como Ryzodeg contiene una insulina de acción rápida relacionada con la comida (insulina asparta), el control glucémico prandial mejoró con su administración en las comidas en comparación con la administración de una insulina basal solo (ver resultados del ensayo en la Tabla 1). Se observó un índice más bajo de hipoglucemia nocturna (definida como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m. confirmados por una glucosa en plasma < 3,1 mmol/l o por la necesidad del paciente de asistencia por parte de terceras personas) con Ryzodeg en comparación con IGlar (Tabla 1).

Ryzodeg dos veces al día demostró un control glucémico (HbA_{1c}) similar al de BIAsp 30 dos veces al día en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. También demuestra mejoras superiores en los niveles de glucosa en plasma en ayunas en comparación con los pacientes tratados con BIAsp 30. Ryzodeg produce un índice inferior de hipoglucemia global y nocturna (Tabla 2).

Se comparó Ryzodeg dos veces al día con IDeg una vez al día junto con IAsp (de 2 a 4 inyecciones al día) en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina basal que necesitaban una intensificación del tratamiento con insulina en las comidas. El diseño del estudio incluyó un programa de tratamiento estandarizado, pero permitió algunos ajustes para satisfacer las necesidades individuales. Ambos tratamientos mejoraron el control glucémico con una reducción media estimada con Ryzodeg (-1,23%) frente a IDeg junto con IAsp (-1,42%) para el criterio de valoración primario de cambio desde el inicio de HbA_{1c} a las 26 semanas. Esto no cumplió con el margen de no inferioridad preespecificado de 0,4% [0,18 (-0,04; 0,41)]. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento.

Se comparó Ryzodeg una vez al día con IGLar una vez al día junto con IAsp una vez al día más de 26 semanas en un ensayo en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con insulina basal que necesitaban una intensificación del tratamiento con insulina en las comidas. Después de 26 semanas, la dosis de Ryzodeg se pudo dividir a dos dosis al día en el grupo de Ryzodeg y se administraron las dosis adicionales de IAsp en otras comidas (hasta 3 veces al día) en el grupo de IGLar. El diseño del estudio incluyó un programa de tratamiento estandarizado, pero permitió algunos ajustes para satisfacer las necesidades individuales. Ryzodeg una vez al día demostró un control glucémico similar (HbA_{1c}) en comparación con IGLar una vez al día junto con IAsp una vez al día después de 26 semanas (las reducciones medias estimadas son -1,01% vs -1,09%). Ryzodeg una o dos veces al día demostró un control glucémico similar (HbA_{1c}) en comparación con IGLar una vez al día junto con IAsp de 1 a 3 veces al día después de 38 semanas (las reducciones medias estimadas son -1,17% vs -1,26%). Ryzodeg mostró un índice más bajo de hipoglucemia nocturna comparado con IGLar una vez al día junto con IAsp durante 26 semanas (0,42 vs 0,76 índices estimados por paciente y año de exposición) y 38 semanas (0,51 vs 0,83 índices estimados por paciente y año de exposición).

Pacientes con diabetes mellitus tipo 1

En pacientes con diabetes mellitus tipo 1, el tratamiento con Ryzodeg una vez al día junto con IAsp para las comidas restantes demostró un control glucémico (HbA_{1c} y glucosa en plasma en ayunas) similar con un índice más bajo de hipoglucemia nocturna en comparación con una posología bolo-basal con IDet e IAsp en todas las comidas (Tabla 3).

No se produce un desarrollo clínicamente significativo de anticuerpos anti-insulina tras el tratamiento prolongado con Ryzodeg.

Tabla 1 Resultado de dos ensayos de 26 semanas de duración en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con Ryzodeg administrado una vez al día

	Ryzodeg (una vez al día) ¹ Pacientes sin tratamiento de insulina previo	IGlar (una vez al día) ¹ Pacientes sin tratamiento de insulina previo	Ryzodeg (una vez al día) ² Pacientes que reciben insulina	IGlar (una vez al día) ² Pacientes que reciben insulina
N	266	263	230	233
HbA_{1c} media (%)				
Final del ensayo	7,2	7,2	7,3	7,4
Cambio medio	-1,65	-1,72	-0,98	-1,00
	<i>Diferencia: 0,03 [-0,14;0,20]</i>		<i>Diferencia: -0,03 [-0,20;0,14]</i>	
Glucosa en plasma en ayunas (GPA) (mmol/l)				
Final del ensayo	6,8	6,3	6,3	6,0
Cambio medio	-3,32	-4,02	-1,68	-1,88
	<i>Diferencia: 0,51 [0,09;0,93]</i>		<i>Diferencia: 0,33 [-0,11;0,77]</i>	
Incremento de glucosa prandial en sangre 90 minutos después de la administración junto con la comida (plasma) (mmol/l)				
Final del ensayo	1,9	3,4	1,2	2,6
Cambio medio	-1,5	-0,3	-1,5	-0,6
Índice de hipoglucemia (por paciente y año de exposición)				
Grave	0,01	0,01	0,00	0,04
Confirmada ³	4,23	1,85	4,31	3,20
	<i>Índice: 2,17 [1,59;2,94]</i>		<i>Índice: 1,43 [1,07;1,92]</i>	
Nocturna confirmada ³	0,19	0,46	0,82	1,01
	<i>Índice: 0,29 [0,13;0,65]</i>		<i>Índice: 0,80 [0,49;1,30]</i>	

¹ Una dosis diaria + metformina

² Una dosis diaria + metformina ± pioglitazona ± inhibidor de DPP-4

³ La hipoglucemia confirmada se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma < 3,1 mmol/l o por la necesidad del paciente de asistencia de terceras personas. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m.

Tabla 2 Resultado de dos ensayos de 26 semanas de duración en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con Ryzodeg administrado dos veces al día

	Ryzodeg (dos veces al día) ¹ Pacientes que reciben insulina	BIAsp 30 (dos veces al día) ¹ Pacientes que reciben insulina	Ryzodeg (dos veces al día) ² Pacientes que reciben insulina	BIAsp 30 (dos veces al día) ² Pacientes que reciben insulina
N	224	222	280	142
HbA1c media (%)				
Final del ensayo	7,1	7,1	7,1	7,0
Cambio medio	-1,28	-1,30	-1,38	-1,42
	<i>Diferencia: -0,03 [-0,18;0,13]</i>		<i>Diferencia: 0,05 [-0,10;0,20]</i>	
GPA (mmol/l)				
Final del ensayo	5,8	6,8	5,4	6,5
Cambio medio	-3,09	-1,76	-2,55	-1,47
	<i>Diferencia: -1,14 [-1,53;-0,76]</i>		<i>Diferencia: -1,06 [-1,43;-0,70]</i>	
Índice de hipoglucemia (por paciente y año de exposición)				
Grave	0,09	0,25	0,05	0,03
Confirmada ³	9,72	13,96	9,56	9,52
	<i>Índice: 0,68 [0,52;0,89]</i>		<i>Índice: 1,00 [0,76;1,32]</i>	
Nocturna confirmada ³	0,74	2,53	1,11	1,55
	<i>Índice: 0,27 [0,18;0,41]</i>		<i>Índice: 0,67 [0,43;1,06]</i>	

¹ Dos dosis diarias + metformina ± pioglitazona ± inhibidor de DPP-4

² Dos dosis diarias ± metformina

³ La hipoglucemia confirmada se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma < 3,1 mmol/l o por la necesidad del paciente de asistencia de terceras personas. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m.

Tabla 3 Resultado de un ensayo de 26 semanas de duración en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con Ryzodeg administrado una vez al día

	Ryzodeg (una vez al día)¹	IDet (una/dos veces al día)²
N	366	182
HbA1c media (%)		
Final del ensayo	7,6	7,6
Cambio medio	-0,73	-0,68
	<i>Diferencia: -0,05 [-0,18;0,08]</i>	
GPA (mmol/l)		
Final del ensayo	8,7	8,6
Cambio medio	-1,61	-2,41
	<i>Diferencia: 0,23 [-0,46;0,91]</i>	
Índice de hipoglucemia (por paciente y año de exposición)		
Grave	0,33	0,42
Confirmada ³	39,2	44,3
	<i>Índice: 0,91 [0,76;1,09]</i>	
Nocturna confirmada ³	3,71	5,72

¹ Una dosis diaria + insulina asparta para cubrir las necesidades de insulina durante las comidas

² Una o dos dosis diarias + insulina asparta para cubrir las necesidades de insulina durante las comidas

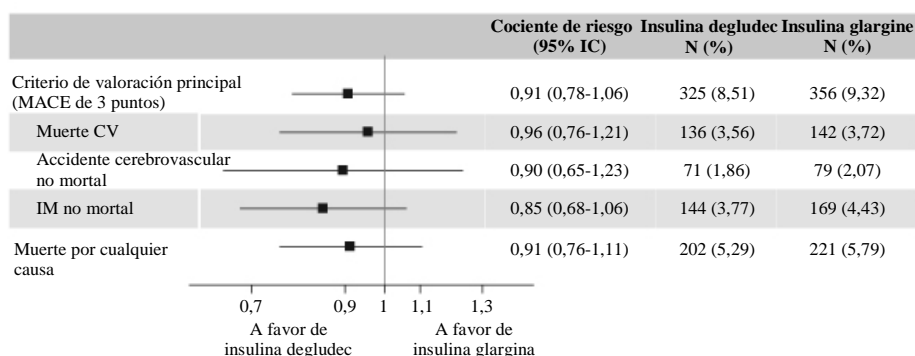
³ La hipoglucemia confirmada se definió como los episodios confirmados por una glucosa en plasma < 3,1 mmol/l o por la necesidad del paciente de asistencia de terceras personas. La hipoglucemia nocturna confirmada se definió como los episodios ocurridos entre la medianoche y las 6 a.m.

Seguridad cardiovascular

DEVOTE fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado por eventos centrado en la insulina degludec, el componente de acción prolongada de Ryzodeg. El estudio tuvo una duración media de 2 años y comparó la seguridad cardiovascular de la insulina degludec vs insulina glargina (100 unidades/ml) en 7.637 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con alto riesgo de episodios cardiovasculares.

El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición del primer acontecimiento adverso cardiovascular importante (MACE, por sus siglas en inglés) de los tres componentes definidos como muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o accidente cerebrovascular no mortal. El estudio se diseñó como un ensayo de no inferioridad para excluir un margen de riesgo preespecificado de 1,3 para el cociente de riesgo (HR) de MACE que comparaba la insulina degludec con insulina glargina. Se confirmó la seguridad cardiovascular de la insulina degludec en comparación con la insulina glargina (HR 0,91 [0,78; 1,06]) (Figura 2).

Los resultados de los análisis de subgrupos (por ejemplo, sexo, duración de la diabetes, grupo de riesgo CV y régimen de insulina anterior) se alinearon con el criterio de valoración principal. Al inicio, la HbA_{1c} era de 8,4% en ambos grupos de tratamiento y después de 2 años la HbA_{1c} fue de 7,5% tanto con insulina degludec como con insulina glargina.



N: Número de sujetos con un primer evento confirmado por CAE durante el ensayo. %: Porcentaje de sujetos con un primer evento confirmado por CAE en relación con el número de sujetos aleatorizados. CAE: Comité de adjudicación de eventos. CV: Cardiovascular. IM: Infarto de miocardio. IC: Intervalo de confianza 95%.

Figura 2 Diagrama de Forest del análisis de MACE combinado de 3 puntos y de los criterios de valoración individuales cardiovasculares en DEVOTE

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con Ryzodeg en los diferentes grupos de la población pediátrica:

- Neonatos y bebés desde el nacimiento hasta menos de 12 meses de edad con diabetes mellitus tipo 1.
- En todos los subgrupos de la población pediátrica con diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Se ha estudiado la eficacia y seguridad de Ryzodeg en niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 en un ensayo clínico aleatorizado y controlado de 16 semanas (n=362). Los pacientes en el grupo de Ryzodeg incluyeron 40 niños expuestos de 2 a 5 años, 61 niños de 6 a 11 años y 80 adolescentes de 12 a 17 años. Ryzodeg administrado una vez al día en la comida principal e insulina asparta en las comidas restantes, mostró una reducción similar en la HbA_{1c} en la semana 16 y ninguna diferencia de la GPA y AMGP frente al comparador insulina detemir administrado una o dos veces al día junto con insulina asparta a la hora de la comida. En la semana 16, la media total diaria de la dosis de insulina fue 0,88 frente a 1,01 unidades/kg en los grupos de Ryzodeg e insulina detemir respectivamente. Las

tasas (acontecimientos por paciente/año de exposición) de hipoglucemia confirmada (definición ISPAD 2009: 46,23 frente a 49,55) e hipoglucemia nocturna confirmada (5,77 frente a 5,40) fueron comparables con Ryzodeg frente a insulina detemir donde la tasa de hipoglucemia grave (0,26 frente a 0,07) fue mayor en el grupo de Ryzodeg aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa. Se notificaron pocos episodios de hipoglucemia grave en cada grupo; la tasa observada de hipoglucemia grave dentro del grupo de Ryzodeg fue mayor en sujetos de 2 a 5 años en comparación con sujetos de 6 a 11 años o de 12 a 17 años (0,42 vs 0,21 y 0,21 respectivamente). La evaluación de la eficacia y seguridad en pacientes adolescentes con diabetes mellitus tipo 2 se ha realizado utilizando los datos de pacientes adolescentes y adultos con diabetes mellitus tipo 1 y pacientes adultos con diabetes mellitus tipo 2. Esta evaluación respalda el uso de Ryzodeg en pacientes adolescentes con diabetes mellitus tipo 2.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Después de la inyección subcutánea, se forman multihexámeros de insulina degludec solubles y estables que crean un depósito de insulina en el tejido subcutáneo, sin interferir en la liberación rápida de los monómeros de insulina asparta en la circulación. Los monómeros de insulina degludec se separan gradualmente de los multihexámeros, dando como resultado un paso lento y continuo de insulina degludec a la circulación. Se alcanza una concentración en suero estable del componente basal (insulina degludec) a los 2–3 días de la administración diaria de Ryzodeg.

Ryzodeg mantiene las características de absorción rápida de la insulina asparta consolidada. El perfil farmacocinético de la insulina asparta aparece 14 minutos después de la inyección, con una concentración máxima tras 72 minutos.

Distribución

La afinidad de la insulina degludec con la albúmina en suero corresponde a una unión con proteínas plasmáticas de >99% en plasma humano. La insulina asparta tiene una unión baja con proteínas plasmáticas (<10%), similar a la observada en la insulina humana normal.

Biotransformación

La degradación de la insulina degludec y la insulina asparta es similar a la de la insulina humana. Todos los metabolitos formados son inactivos.

Eliminación

La vida media después de la administración subcutánea de Ryzodeg es determinada por la velocidad de absorción desde el tejido subcutáneo. La vida media del componente basal (insulina degludec) en estado estable es de 25 horas, con independencia de la dosis.

Linealidad

La exposición total a Ryzodeg aumenta proporcionalmente al aumento de la dosis del componente basal (insulina degludec) y del componente de comidas (insulina asparta) en la diabetes mellitus tipos 1 y 2.

Sexo

No hay diferencia entre sexos en cuanto a las propiedades farmacocinéticas de Ryzodeg.

Edad avanzada, raza, insuficiencia renal y hepática

No hay diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de Ryzodeg entre pacientes de edad avanzada y adultos más jóvenes, entre razas o entre sujetos sanos y pacientes con insuficiencia renal o hepática.

Población pediátrica

Las propiedades farmacocinéticas de Ryzodeg en diabetes tipo 1 se han estudiado en niños (6–11 años) y adolescentes (12–18 años) y se han comparado con adultos tras la administración de una sola dosis.

Se investigaron las propiedades farmacocinéticas en estado estacionario de la insulina degludec de Ryzodeg mediante el análisis farmacocinético de la población en niños de hasta 1 año de edad. La exposición total y la concentración máxima de insulina asparta fueron más altas en niños que en adultos y fueron similares en adolescentes y adultos. Las propiedades farmacocinéticas de la insulina degludec en niños (1-11 años) y adolescentes (12-18 años) en estado estacionario fueron comparables con las de los adultos con diabetes mellitus tipo 1. La exposición total a la insulina degludec tras una sola dosis fue, sin embargo, más alta en niños y adolescentes que en adultos con diabetes mellitus tipo 1.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos de seguridad para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, potencial carcinogénico y toxicidad para la reproducción.

La relación entre la potencia mitógena y la potencia metabólica de la insulina degludec es comparable a la de la insulina humana.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Glicerol
Metacresol
Fenol
Cloruro de sodio
Acetato de zinc
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con ningún otro.

Las sustancias añadidas a Ryzodeg pueden provocar la degradación de la insulina degludec y/o la insulina asparta.

Ryzodeg no se debe añadir a los fluidos de perfusión.

6.3 Periodo de validez

30 meses.

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada

Tras la primera apertura o si se lleva como repuesto, el medicamento se puede guardar durante un máximo de 4 semanas. No conservar a temperatura superior a 30°C. Se puede conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en cartucho

Tras la primera apertura o si se lleva como repuesto, el medicamento se puede guardar durante un máximo de 4 semanas. No conservar a temperatura superior a 30°C. No refrigerar. Conservar los cartuchos en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada

Antes del primer uso:

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

No guardar cerca del elemento refrigerador.

Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en cartucho

Antes del primer uso:

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar.

No guardar cerca del elemento refrigerador.

Conservar los cartuchos en el embalaje exterior para protegerlos de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada

3 ml de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (halobutilo) y una membrana de goma laminada (halobutilo/poliisopreno) contenido en una pluma precargada multidosis desechable de polipropileno.

Tamaños de envase de 1 (con o sin agujas), 5 (sin agujas) y envase múltiple con 10 plumas precargadas (2 envases de 5) (sin agujas).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en cartucho

3 ml de solución en un cartucho (vidrio tipo 1) con un émbolo (halobutilo) y una membrana de goma laminada (halobutilo/poliisopreno) en un envase de cartón.

Tamaños de envase de 5 y 10 cartuchos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento está destinado a utilizarse en una sola persona. No se debe rellenar.

Ryzodeg no se debe utilizar si la solución no tiene un aspecto transparente e incoloro.

Si Ryzodeg se ha congelado, no se debe utilizar.

Se debe colocar siempre una aguja nueva antes de cada uso. Las agujas no se deben reutilizar. El paciente debe desechar la aguja después de cada inyección.

En el caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que acompañan al prospecto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Para ver instrucciones de uso detalladas, consulte el prospecto.

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada

La pluma precargada (FlexTouch) está diseñada para utilizarse con agujas NovoFine/NovoTwist de hasta 8 mm de longitud. Administra 1–80 unidades en incrementos de 1 unidad. Se deben seguir las instrucciones detalladas que acompañan a la pluma precargada.

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en cartucho

El cartucho (Penfill) está diseñado para utilizarse con los sistemas de administración de Novo Nordisk (dispositivos duraderos para uso repetido no incluidos en el envase) y con agujas NovoFine/NovoTwist de hasta 8 mm de longitud. Se deben seguir las instrucciones detalladas que acompañan al sistema de administración.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada

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 unidades/ml solución inyectable en cartucho

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

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 21/enero/2013
Fecha de la última renovación: 21/septiembre/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS BIOLÓGICOS Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes de los principios activos biológicos

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

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Ryzodeg Penfill

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

Ryzodeg FlexTouch

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

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

- Si el segundo y tercer carácter es P5, ZF o FG, el responsable de la fabricación es Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dinamarca.
- Si el segundo y tercer carácter es T6, el responsable de la fabricación es Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orléans, F-28000 Chartres, Francia.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicadas en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (Pluma precargada de 100 unidades/ml [FlexTouch])

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada
70% de insulina degludec / 30% de insulina asparta

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Una pluma precargada contiene 300 unidades de insulina degludec/insulina asparta en 3 ml de solución
1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec/insulina asparta en una proporción 70/30 (equivalentes a 2,56 mg de insulina degludec y 1,05 mg de insulina asparta)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Glicerol, metacresol, fenol, cloruro de sodio, acetato de zinc, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable (FlexTouch)

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

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Las agujas no están incluidas
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar solo si la solución es transparente e incolora
Para uso de un único paciente
No extraer solución de la pluma

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Una vez abierto: utilizar en 4 semanas

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)

No congelar

Una vez abierto: se puede conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche la aguja de manera segura después de cada inyección

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd

Dinamarca

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/806/001 1 pluma de 3 ml

EU/1/12/806/002 1 pluma de 3 ml y 7 agujas NovoFine

EU/1/12/806/003 1 pluma de 3 ml y 7 agujas NovoTwist

EU/1/12/806/004 5 plumas de 3 ml

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Ryzodeg pluma precargada 100

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DE LA PLUMA (Pluma precargada de 100 unidades/ml [FlexTouch])

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable
70% de insulina degludec / 30% de insulina asparta
FlexTouch

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía SC

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 ml

6. OTROS

Novo Nordisk A/S

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ETIQUETA DEL ENVASE MÚLTIPLE (Pluma precargada de 100 unidades/ml [FlexTouch])

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada
70% de insulina degludec / 30% de insulina asparta

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Una pluma precargada contiene 300 unidades de insulina degludec/insulina asparta en 3 ml de solución
1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec/insulina asparta en una proporción 70/30 (equivalentes a 2,56 mg de insulina degludec y 1,05 mg de insulina asparta)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Glicerol, metacresol, fenol, cloruro de sodio, acetato de zinc, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable (FlexTouch)

Envase múltiple: 10 plumas precargadas de 3 ml (2 envases de 5)

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar solo si la solución es transparente e incolora
Para uso de un único paciente
No extraer solución de la pluma

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Una vez abierto: utilizar en 4 semanas

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)

No congelar

Una vez abierto: se puede conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche la aguja de manera segura después de cada inyección

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/806/005 10 plumas de 3 ml

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ryzodeg pluma precargada 100

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE INTERIOR

CARTONAJE INTERNO DEL ENVASE MÚLTIPLE (Pluma precargada de 100 unidades/ml [FlexTouch])

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada
70% de insulina degludec / 30% de insulina asparta

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Una pluma precargada contiene 300 unidades de insulina degludec/insulina asparta en 3 ml de solución
1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec/insulina asparta en una proporción de 70/30 (equivalentes a 2,56 mg de insulina degludec y 1,05 mg de insulina asparta)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Glicerol, metacresol, fenol, cloruro de sodio, acetato de zinc, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable (FlexTouch)

5 x 3 ml. Componente de un envase múltiple, no puede venderse por separado

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar solo si la solución es transparente e incolora
Para uso de un único paciente
No extraer solución de la pluma

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Una vez abierto: utilizar en 4 semanas

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)

No congelar

Una vez abierto: se puede conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Deseche la aguja de manera segura después de cada inyección

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/806/005 10 plumas de 3 ml

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ryzodeg pluma precargada 100

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR (Cartucho de 100 unidades/ml [Penfill])

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en cartucho
70% de insulina degludec / 30% de insulina asparta

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

Un cartucho contiene 300 unidades de insulina degludec/insulina asparta en 3 ml de solución
1 ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec/insulina asparta en una proporción 70/30
(equivalentes a 2,56 mg de insulina degludec y 1,05 mg de insulina asparta)

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Glicerol, metacresol, fenol, cloruro de sodio, acetato de zinc, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio
(para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable (Penfill)

5 x 3 ml

10 x 3 ml

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento
Vía subcutánea

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar solo si la solución es transparente e incolora
Para uso de un único paciente

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

Una vez abierto: utilizar en 4 semanas

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C)
No congelar

Una vez abierto: No refrigerar. No conservar a temperatura superior a 30°C. Conservar el cartucho en el embalaje exterior para protegerlo de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/806/007 5 cartuchos de 3 ml
EU/1/12/806/008 10 cartuchos de 3 ml

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Ryzodeg cartucho 100

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC

SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA (Cartucho de 100 unidades/ml [Penfill])

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable
70% de insulina degludec / 30% de insulina asparta
Penfill

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía SC

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

3 ml

6. OTROS

Novo Nordisk A/S

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada 70% insulina degludec / 30% insulina asparta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Ryzodeg y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ryzodeg
3. Cómo usar Ryzodeg
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ryzodeg
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ryzodeg y para qué se utiliza

Ryzodeg se utiliza para tratar la diabetes mellitus en adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años. Ayuda al cuerpo a reducir el nivel de azúcar en sangre.

Este medicamento contiene dos tipos de insulina:

- Una insulina basal llamada insulina degludec, que tiene un efecto hipoglucemiante prolongado,
- Una insulina de acción rápida llamada insulina asparta, que reduce el nivel de azúcar en sangre justo después de inyectarse.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ryzodeg

No use Ryzodeg:

- si es alérgico a la insulina degludec, la insulina asparta o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Ryzodeg. Es importante que conozca la siguiente información:

- Nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia) – Si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo, siga las instrucciones correspondientes de la sección 4.
- Nivel de azúcar en sangre alto (hiperglucemia) – Si su nivel de azúcar en sangre es demasiado alto, siga las instrucciones correspondientes de la sección 4.
- Cambio desde otras insulinas – Puede que necesite un ajuste en su dosis de insulina si se cambia desde otro tipo, marca o fabricante de insulina. Hable con su médico.
- Uso de Pioglitazona junto con insulina – Ver sección “Pioglitazona” más adelante.
- Alteraciones de la visión – Una mejora brusca del control glucémico puede provocar un empeoramiento temporal de la alteración de la visión debida a la diabetes. Si experimenta algún problema con su visión, hable con su médico.
- Asegúrese que utiliza el tipo de insulina correcto – Compruebe siempre la etiqueta de su insulina antes de cada inyección para evitar confusiones entre Ryzodeg y otras insulinas.

En caso de visión reducida, ver sección 3.

Cambios en la piel en el punto de inyección

Se debe rotar el punto de inyección para ayudar a evitar cambios en el tejido adiposo, como engrosamiento de la piel, adelgazamiento de la piel o bultos bajo la piel. La insulina puede no funcionar muy bien si se inyecta en una zona abultada, adelgazada o engrosada (ver sección 3 “Cómo usar Ryzodeg”). Informe a su médico si detecta cualquier cambio en la zona de inyección. Informe a su médico si actualmente está inyectándose en estas zonas afectadas, antes de comenzar a inyectarse en una zona distinta. Su médico puede indicarle que compruebe sus niveles de azúcar en sangre más de cerca, y que ajuste la insulina o la dosis de sus otras medicaciones antidiabéticas.

Niños y adolescentes

Ryzodeg se puede utilizar en adolescentes y niños a partir de 2 años con diabetes mellitus. Ryzodeg se debe utilizar con especial precaución en niños de 2 a 5 años de edad. El riesgo de niveles de azúcar muy bajos en sangre puede ser mayor en este grupo de edad. No hay experiencia en el uso de este medicamento en niños menores de 2 años.

Otros medicamentos y Ryzodeg

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos afectan al nivel de azúcar en sangre, con la consiguiente necesidad de cambiar su dosis de insulina.

A continuación se indican los principales medicamentos que pueden afectar a su tratamiento con insulina.

Su nivel de azúcar en sangre puede disminuir (hipoglucemia) si toma:

- otros medicamentos para la diabetes (orales e inyectables);
- sulfonamidas, para tratar infecciones;
- esteroides anabólicos, como la testosterona;
- beta-bloqueantes, para tratar la tensión arterial alta. Estos pueden dificultar el reconocimiento de los signos de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo (ver en la sección 4 “Síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo”);
- ácido acetilsalicílico (y otros salicilatos), para aliviar el dolor y bajar la fiebre leve;
- inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), para tratar la depresión;
- inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), para tratar ciertos problemas cardíacos o la tensión arterial alta.

Su nivel de azúcar en sangre puede aumentar (hiperglucemia) si toma:

- danazol, para tratar la endometriosis;
- anticonceptivos orales (píldora anticonceptiva);
- hormonas tiroideas, para tratar problemas de la glándula tiroidea;
- hormona de crecimiento, para tratar un déficit de dicha hormona;
- glucocorticoides, como la “cortisona”, para tratar la inflamación;
- simpaticomiméticos, como epinefrina (adrenalina), salbutamol o terbutalina, para tratar el asma;
- tiazidas, para tratar la tensión arterial alta o si su cuerpo retiene demasiado líquido.

Octreotida y lanreotida: utilizados para el tratamiento de la acromegalia, un trastorno poco frecuente caracterizado por una producción excesiva de hormona de crecimiento. Estos medicamentos pueden aumentar o disminuir sus niveles de azúcar en sangre.

Pioglitazona: antidiabético oral utilizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y enfermedad cardíaca o ictus previo que fueron tratados con pioglitazona e insulina, desarrollaron insuficiencia cardíaca. Informe a su médico inmediatamente si tiene signos de insuficiencia cardíaca tales como una inusual falta de aire, aumento rápido de peso o inflamación localizada (edema).

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Uso de Ryzodeg con alcohol

Si bebe alcohol, puede cambiar su necesidad de insulina ya que su nivel de azúcar en sangre puede verse aumentado o disminuido. Por lo tanto, debe controlar su nivel de azúcar en sangre con más frecuencia de la habitual.

Embarazo y lactancia

No se sabe si Ryzodeg afecta al feto durante el embarazo o la lactancia. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Puede que sea necesario modificar la dosis de insulina mientras esté embarazada y tras el parto. Durante el embarazo es necesario un control cuidadoso de su diabetes. Evitar un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo (hipoglucemia) es especialmente importante para la salud de su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo o demasiado alto puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas. Si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo o demasiado alto, su capacidad de concentración y reacción puede verse afectada. Esto podría poner en peligro su vida o la de otras personas. Pregunte a su médico si puede conducir si:

- sufre episodios de hipoglucemia frecuentes;
- si le resulta difícil reconocer los signos de hipoglucemia.

Información importante sobre alguno de los componentes de Ryzodeg

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Ryzodeg

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si es invidente o tiene visión reducida y no puede leer el contador de dosis de la pluma, no utilice esta pluma sin ayuda. Pida ayuda a una persona sin problemas de visión y formada en el uso de la pluma precargada FlexTouch.

La pluma precargada puede proporcionar una dosis de 1-80 unidades en una inyección, en incrementos de 1 unidad.

Su médico decidirá junto con usted:

- qué cantidad de Ryzodeg necesitará cada día y en qué comida(s);
- cuándo comprobar el nivel de azúcar en sangre y si necesita una dosis más alta o más baja.

Flexibilidad en el horario de administración

- Siga siempre las recomendaciones de uso de su médico.
- Ryzodeg puede utilizarse una o dos veces al día.
- Uso con la(s) comida(s) principal(es); puede cambiar la hora de la administración cada día siempre que se administre Ryzodeg con la(s) comida(s) principal(es).
- Si desea modificar su dieta habitual, consulte antes a su médico, farmacéutico o enfermero, ya que un cambio en la dieta puede alterar su necesidad de insulina.

En función de su nivel de azúcar en sangre, su médico puede cambiar su dosis.

Cuando utilice otros medicamentos, pregunte a su médico si es necesario ajustar su tratamiento.

Uso en edad avanzada (≥ 65 años)

Ryzodeg puede utilizarse en edad avanzada, pero es posible que tenga que comprobar su nivel de azúcar en sangre con más frecuencia. Hable con su médico acerca de los posibles cambios en su dosis.

Si tiene problemas renales o hepáticos

Si tiene problemas renales o hepáticos, puede que necesite controlar su nivel de azúcar en sangre con más frecuencia. Hable con su médico acerca de los posibles cambios en su dosis.

Inyección del medicamento

Antes de utilizar Ryzodeg por primera vez, su médico o enfermero le mostrará cómo utilizar la pluma precargada.

- Compruebe el nombre y la concentración en la etiqueta de la pluma para asegurarse de que se trata de Ryzodeg 100 unidades/ml.

No use Ryzodeg

- en bombas de perfusión de insulina.
- si la pluma se ha dañado o no se ha conservado correctamente (ver sección 5 “Conservación de Ryzodeg”).
- si la insulina no tiene un aspecto transparente e incoloro.

Cómo inyectarse

- Ryzodeg se inyecta bajo la piel (inyección subcutánea). No lo inyecte en una vena o músculo.
- Las mejores zonas para la inyección son la zona del abdomen, la parte superior del brazo y la parte frontal del muslo.
- Cambie cada día el lugar dentro de la zona donde se inyecta para reducir el riesgo de desarrollar abultamientos y depresiones en la piel (ver sección 4).
- Utilice siempre una aguja nueva en cada inyección. Reutilizar las agujas puede incrementar el riesgo de bloqueo de las mismas, dando lugar a una dosificación inexacta. Deseche la aguja de manera segura después de cada uso.
- No utilice una jeringa para extraer la solución de la pluma para evitar errores de dosificación y posibles sobredosis.

En la otra cara de este prospecto se ofrecen instrucciones de uso detalladas.

Si usa más Ryzodeg del que debe

Si usa demasiada insulina, su nivel de azúcar en sangre puede bajar demasiado (hipoglucemia); ver los consejos en la sección 4 “Nivel de azúcar en sangre demasiado bajo”.

Si olvidó usar Ryzodeg

Si olvidó administrarse una dosis, inyecte la dosis olvidada con la siguiente comida fuerte de ese día y, a continuación, reanude su horario de dosificación habitual. No se inyecte una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Ryzodeg

No interrumpa el tratamiento con su insulina sin consultar a su médico. La interrupción de la administración de insulina podría producir un nivel de azúcar en sangre muy alto y cetoacidosis diabética (un problema que consiste en una cantidad excesiva de ácido en la sangre), ver los consejos de la sección 4 “Nivel de azúcar en sangre demasiado alto”.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando se está en tratamiento con una insulina, puede aparecer una hipoglucemia (nivel de azúcar en sangre demasiado bajo) muy frecuentemente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas). Puede ser

muy grave. Si su nivel de azúcar en sangre disminuye mucho puede perder el conocimiento. Una hipoglucemia grave puede producir daños en el cerebro y poner en riesgo su vida. Si tiene síntomas de bajo nivel de azúcar en sangre, tome medidas para aumentar su nivel de azúcar en sangre inmediatamente. Ver los consejos de “Nivel de azúcar en sangre demasiado bajo”.

Si sufre una reacción alérgica grave (aparecen raramente) a la insulina o a cualquiera de los componentes de Ryzodeg, suspenda el tratamiento con este medicamento y consulte al médico de inmediato. Los signos de una reacción alérgica grave son:

- las reacciones locales se extienden a otras partes del cuerpo;
- se siente enfermo de repente con sudoración;
- comienza a marearse (vómitos);
- experimenta dificultad para respirar;
- tiene palpitaciones o se siente mareado.

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes (*pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas*)

Reacciones locales: pueden aparecer reacciones localizadas en el lugar de la inyección. Los síntomas pueden incluir: dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación y picor. Estas reacciones suelen desaparecer después de unos días. Si los síntomas no desaparecen transcurridas unas semanas, consulte a su médico. Si las reacciones se agravan, suspenda el tratamiento con Ryzodeg y consulte al médico de inmediato. Para más información, ver “reacción alérgica grave” más arriba.

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas*)

Inflamación de las articulaciones: al empezar a utilizar el medicamento, el cuerpo puede retener más líquido del que debería. Esto causa inflamación de los tobillos y otras articulaciones. Este efecto suele desaparecer rápidamente.

Raros (*pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas*)

Este medicamento puede causar reacciones alérgicas como ronchas, hinchazón de la lengua y los labios, diarrea, náuseas, cansancio y prurito.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Cambios en la piel en el punto de inyección: Si se inyecta insulina en el mismo lugar, el tejido graso se puede encoger (lipoatrofia) o hacerse más grueso (lipohipertrofia). Los bultos bajo la piel también pueden producirse por la acumulación de una proteína denominada amiloide (amiloidosis cutánea). La insulina puede no funcionar muy bien si se inyecta en una zona abultada, adelgazada o engrosada. Cambie el punto de inyección para ayudar a evitar estos cambios en la piel.

Efectos generales del tratamiento de la diabetes

- Nivel de azúcar en sangre demasiado bajo (hipoglucemia)

Pueden aparecer niveles demasiado bajos de azúcar en sangre si:

bebe alcohol, se inyecta demasiada insulina, hace más ejercicio de lo habitual, come muy poco o se salta una comida.

Los síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo pueden aparecer repentinamente y son:

Dolor de cabeza, dificultad para hablar, palpitaciones, sudor frío, piel fría y pálida, mareo, sensación de hambre excesiva, temblor, nerviosismo o preocupación, cansancio, debilidad y somnolencia no habituales, confusión, dificultad de concentración, cambios temporales en la visión.

Qué hacer si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo

- Tome comprimidos de glucosa u otro producto azucarado, como caramelos, galletas o zumo de frutas (lleve siempre consigo comprimidos de glucosa o productos azucarados, por si acaso los necesita).

- Mida su nivel de azúcar en sangre si le es posible y luego descanse. Puede que necesite medir su nivel de azúcar en sangre más de una vez, ya que, como ocurre con todas las insulinas basales, la recuperación puede retrasarse.
- Espere hasta que los signos de hipoglucemia hayan desaparecido o su nivel de azúcar en sangre se haya estabilizado. Continúe entonces con su tratamiento con insulina como de costumbre.

Qué deben hacer otras personas si pierde el conocimiento

Informe a las personas con las que pasa tiempo de que tiene diabetes. Dígasles cuáles podrían ser las consecuencias debido a una bajada del nivel de azúcar en sangre, incluido el riesgo de perder el conocimiento.

Infórmeles de que, si se queda inconsciente, deben hacer lo siguiente:

- recostarle de lado
- buscar asistencia médica inmediatamente
- **no** darle nada de comer ni de beber, ya que podría asfixiarse.

Puede recuperar la consciencia más rápidamente con una inyección de glucagón. Esta debe ponérsela solamente una persona que sepa cómo hacerlo.

- Si le administran glucagón debe tomar glucosa o un producto azucarado tan pronto como recupere la consciencia.
- Si no responde al tratamiento con glucagón, deberá ser tratado en un hospital.
- Si una hipoglucemia grave no se trata, con el tiempo puede causar lesión cerebral. Esta puede ser transitoria o permanente. Puede llegar a provocar la muerte.

Hable con su médico si:

- ha tenido niveles de azúcar en sangre tan bajos que ha perdido el conocimiento;
- ha necesitado una inyección de glucagón;
- ha sufrido varias bajadas del nivel de azúcar en sangre recientemente.

Quizás tenga que ajustar la cantidad o la pauta de administración de insulina, la alimentación o el ejercicio.

- Nivel de azúcar en sangre demasiado alto (hiperglucemia).

Pueden aparecer niveles demasiado altos de azúcar en sangre si:

come más o hace menos ejercicio de lo normal, bebe alcohol, sufre una infección o fiebre, no se ha inyectado suficiente insulina, repetidamente se inyecta menos insulina de la que necesita, olvida inyectarse la insulina o interrumpe el tratamiento con insulina sin hablar con su médico.

Los síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado alto suelen aparecer gradualmente y son:

Piel seca y enrojecida, somnolencia o cansancio, sensación de sequedad en la boca, aliento con olor afrutado (acetona), aumento en la necesidad de orinar, sed, pérdida de apetito, náuseas o sensación de malestar (vómitos).

Estos pueden ser síntomas de un trastorno muy grave llamado cetoacidosis. Se trata de una acumulación de ácido en la sangre debido a que el cuerpo metaboliza la grasa en lugar del azúcar. Si no se trata, podría producir un coma diabético y la muerte.

Qué hacer si su nivel de azúcar en sangre es demasiado alto

- Controle su nivel de azúcar en sangre.
- Controle el nivel de acetona en la orina.
- Busque asistencia médica inmediatamente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#).

Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ryzodeg

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja de la pluma después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Antes del primer uso

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. No guardar cerca del elemento refrigerador.

Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz.

Una vez abierto o si se lleva como repuesto

Puede llevar su pluma precargada de Ryzodeg (FlexTouch) encima y conservarla a temperatura ambiente (no superior a 30°C) o en nevera (entre 2°C y 8°C) durante 4 semanas.

Conservar siempre la pluma con el capuchón puesto cuando no se utilice para protegerla de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ryzodeg

- Los principios activos son insulina degludec e insulina asparta. Cada ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec/insulina asparta en una proporción de 70/30 (equivalentes a 2,56 mg de insulina degludec y 1,05 mg de insulina asparta). Cada pluma precargada contiene 300 unidades de insulina degludec/insulina asparta en 3 ml de solución.
- Los demás componentes son glicerol, metacresol, fenol, cloruro de sodio, acetato de zinc, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

Ryzodeg se presenta como una solución transparente e incolora inyectable en pluma precargada (300 unidades por 3 ml).

Tamaños de envase de 1 (con o sin agujas), 5 (sin agujas) y envase múltiple de 10 (2 x 5) (sin agujas) plumas precargadas de 3 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

Responsable de la fabricación

El responsable de la fabricación puede identificarse por el número de lote impreso en la tapa del envase de cartón y en la etiqueta:

– Si el segundo y tercer carácter es P5, ZF o FG, el responsable de la fabricación es Novo Nordisk A/S, Novo Allé, DK-2880 Bagsværd, Dinamarca.

– Si el segundo y tercer caracter es T6, el responsable de la fabricación es Novo Nordisk Production SAS, 45 Avenue d'Orléans, F-28000 Chartres, Francia.

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

Instrucciones de uso de Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en pluma precargada (FlexTouch)

Lea atentamente estas instrucciones antes de utilizar su pluma precargada FlexTouch.

Si no sigue las instrucciones cuidadosamente, puede administrarse muy poca o demasiada insulina, lo cual podría producir un nivel de azúcar en sangre demasiado alto o demasiado bajo.

No utilice la pluma sin haber recibido la formación adecuada de su médico o enfermero.

Empiece comprobando la pluma para **asegurarse de que contiene Ryzodeg 100 unidades/ml** y después observe las ilustraciones para familiarizarse con las distintas partes de la pluma y la aguja.

Si es usted invidente o tiene visión reducida y no puede leer el contador de dosis de la pluma, no utilice esta pluma sin ayuda. Busque la ayuda de una persona que vea bien y esté formada en el uso de la pluma precargada FlexTouch.

Su pluma es una pluma precargada dosificadora de insulina que contiene 300 unidades de insulina. Puede seleccionar un **máximo de 80 unidades por administración, en incrementos de 1 unidad**. La pluma está diseñada para utilizarse con agujas desechables NovoTwist o NovoFine de hasta 8 mm de longitud de un solo uso.

Información importante

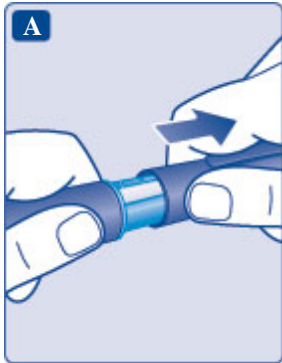
Preste especial atención a estas notas porque son importantes para el uso correcto de la pluma.

**Ryzodeg pluma precargada
y aguja (ejemplo)
FlexTouch**



1 Preparación de la pluma

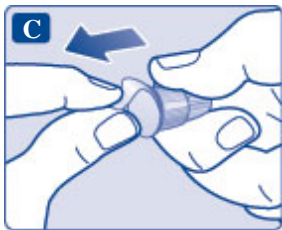
- **Compruebe el nombre y la concentración en la etiqueta** de su pluma para asegurarse de que contiene Ryzodeg 100 unidades/ml. Esto es especialmente importante si utiliza más de un tipo de insulina. Si utiliza un tipo de insulina equivocado, su nivel de azúcar en sangre puede llegar a ser demasiado alto o demasiado bajo.
- **Retire el capuchón de la pluma.**



- **Compruebe que la insulina de la pluma tiene un aspecto transparente e incoloro.** Mire a través de la ventana de insulina. Si la insulina tiene un aspecto turbio, no utilice la pluma.



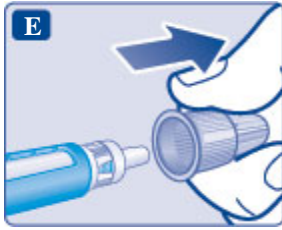
- **Coja una aguja nueva y retire la lengüeta de papel.**



- **Coloque la aguja recta en la pluma. Enrósquela hasta que quede apretada.**

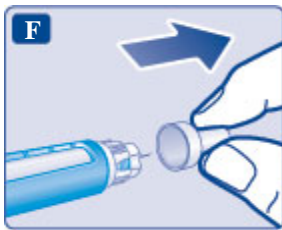


- **Retire el capuchón exterior de la aguja y guárdelo para más tarde.** Lo necesitará después de la inyección para retirar la aguja de la pluma de forma correcta.



- **Retire el capuchón interior de la aguja y tírelo.** Si intenta volver a colocarlo, puede pincharse accidentalmente con la aguja.

Puede aparecer una gota de insulina en la punta de la aguja. Esto es normal, pero a pesar de ello debe comprobar el flujo de insulina.



- ⚠ **Utilice siempre una aguja nueva para cada inyección.**
Así se reduce el riesgo de contaminación, infección, pérdida de insulina, que las agujas se atasquen y las dosificaciones inexactas.
- ⚠ **Nunca utilice agujas dobladas o dañadas.**

2 Comprobación del flujo de insulina

- **Compruebe siempre el flujo de insulina antes de empezar.** Esto ayudará a asegurar que recibe la dosis de insulina completa.
- Gire el selector de dosis hasta **seleccionar 2 unidades.** Asegúrese de que aparezca **2** en el contador de dosis.



- Sujete la pluma con la aguja hacia arriba.
Golpee suavemente la parte superior de la pluma unas cuantas veces para que suban las posibles burbujas de aire.



- **Presione y mantenga presionado el pulsador** hasta que el contador de dosis vuelva a 0. El 0 debe quedar alineado con el marcador de dosis. Debería aparecer una gota de insulina en la punta de la aguja.



Puede que una pequeña burbuja de aire se quede en la punta de la aguja, pero no se inyectará.

Si no aparece una gota, repita los pasos del 2A al 2C hasta 6 veces. Si sigue sin aparecer una gota, cambie la aguja y repita los pasos del 2A al 2C una vez más.

Si, a pesar de todo, no aparece una gota de insulina, deseche la pluma y utilice una nueva.

⚠ Asegúrese siempre de que aparezca una gota en la punta de la aguja antes de inyectarse. Así se asegura de que la insulina fluye. Si no aparece una gota, **no** se inyectará insulina, aunque el contador de dosis se mueva. Esto puede indicar que la aguja está bloqueada o dañada.

⚠ Compruebe siempre el flujo antes de inyectarse. Si no comprueba el flujo, podría recibir una cantidad de insulina insuficiente o incluso inexistente. Esto podría producir un nivel de azúcar en sangre demasiado alto.

3 Selección de la dosis

- **Compruebe que el contador de dosis muestra 0 antes de empezar.** El 0 debe quedar alineado con el marcador de dosis.
- **Gire el selector de dosis para seleccionar la dosis que necesite**, siguiendo las instrucciones de su médico o enfermero.

Si ha seleccionado una dosis incorrecta, puede girar el selector de dosis hacia delante o hacia atrás hasta seleccionar la dosis correcta.

La pluma puede seleccionar hasta un máximo de 80 unidades.



El selector de dosis cambia el número de unidades. Solamente el contador de dosis y el marcador de dosis muestran cuántas unidades ha seleccionado en cada administración.

Puede seleccionar 80 unidades en cada administración como máximo. Cuando la pluma contiene menos de 80 unidades, el contador de dosis se detiene cuando llega al número de unidades que quedan.

El selector de dosis hace clic de forma diferente cuando se gira hacia delante, hacia atrás o se pasa del número de unidades que quedan. No cuente los clics de la pluma.

⚠ Antes de inyectarse la insulina, utilice siempre el contador de dosis y el marcador de dosis para ver cuántas unidades ha seleccionado.

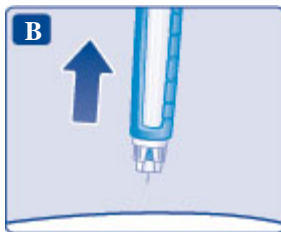
No cuente los clics de la pluma. Si selecciona una dosis incorrecta y se la inyecta, su nivel de azúcar en sangre puede llegar a ser demasiado alto o demasiado bajo. No utilice la escala de insulina, ya que solo muestra la cantidad aproximada de insulina que queda en la pluma.

4 Inyección de la dosis

- **Inserte la aguja bajo la piel** tal como le ha enseñado su médico o enfermero.
- **Compruebe que puede ver el contador de dosis.**
No toque el contador de dosis con los dedos. Esto podría interrumpir la inyección.
- **Presione y mantenga presionado el botón de dosis hasta que el contador de dosis vuelva a 0.**
El 0 debe quedar alineado con el marcador de dosis.
En ese momento puede que oiga o sienta un clic.
- **Mantenga la aguja bajo la piel durante al menos 6 segundos** para asegurarse de que se ha administrado la dosis completa.



- **Manteniendo la aguja y la pluma rectas, retírelas de la piel.**
Si aparece sangre en el lugar de inyección, presione ligeramente con un algodón. No frote la zona.

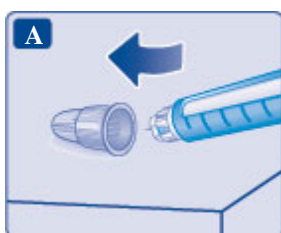


Puede aparecer una gota de insulina en la punta de la aguja después de la inyección. Esto es normal y no afecta a la dosis.

- ⚠ **Observe siempre el contador de dosis para saber cuántas unidades inyecta.**
El contador de dosis muestra el número exacto de unidades. No cuente los clics de la pluma. Presione y mantenga presionado el botón de dosis hasta que el contador de dosis vuelva a 0 después de la inyección. Si el contador de dosis se detiene antes de llegar a 0, no se ha administrado la dosis completa, lo que podría resultar en un nivel de azúcar en sangre demasiado alto.

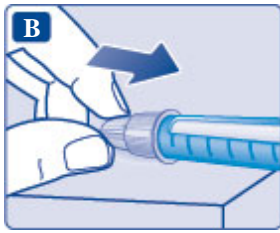
5 Después de la inyección

- **Introduzca la punta de la aguja en su capuchón exterior,** colocado sobre una superficie plana, sin tocar la aguja ni el capuchón exterior de la aguja.

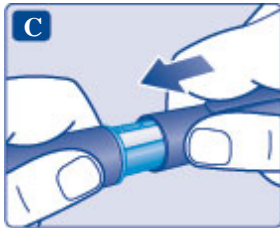


- Cuando la aguja esté cubierta, **presione completamente y con cuidado el capuchón exterior.**

- **Desenrosque la aguja** y deséchela con cuidado.



- **Ponga el capuchón en** la pluma después de cada uso para proteger la insulina de la luz.



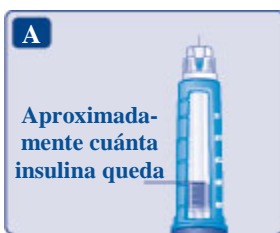
Deseche siempre la aguja después de cada inyección en un contenedor de objetos punzantes apropiado. Así se reduce el riesgo de contaminación, infección, pérdida de insulina, que las agujas se atasquen y las dosificaciones inexactas. Si la aguja está atascada, **no** se inyectará insulina. Cuando la pluma esté vacía, tírela **sin** la aguja puesta, siguiendo las instrucciones de su médico, enfermero, farmacéutico o de las autoridades locales. No tire la aguja usada a la basura doméstica.

⚠ **Nunca intente volver a colocar el capuchón interior de la aguja.** Podría pincharse con ella.

⚠ **Retire siempre la aguja después de cada inyección** y guarde su pluma sin la aguja puesta. Así se reduce el riesgo de contaminación, infección, pérdida de insulina, que las agujas se atasquen y las dosificaciones inexactas.

6 ¿Cuánta insulina queda?

- La **escala de insulina** muestra la cantidad **aproximada** de insulina que queda en la pluma.



- **Para saber cuánta insulina queda exactamente**, utilice el contador de dosis:
Gire el selector de dosis hasta que el **contador de dosis se detenga**.
Si muestra 80, significa que quedan **al menos 80** unidades en la pluma.
Si muestra **menos de 80**, el número indica la cantidad de unidades que quedan en la pluma.



- Gire el selector de dosis hacia atrás hasta que el contador de dosis muestre 0.
- Si necesita más insulina de las unidades que quedan en la pluma, puede dividir la dosis entre dos plumas.
 - ⚠ **Tenga mucho cuidado de hacer el cálculo correctamente si divide su dosis.** Si no está seguro, inyéctese la dosis completa con una pluma nueva. Si divide incorrectamente la dosis, se inyectará muy poca o demasiada insulina, lo cual puede producir un nivel de azúcar en sangre demasiado alto o demasiado bajo.
 - ⚠ **Más información importante**
- **Lleve siempre la pluma consigo.**
- **Lleve siempre una pluma de repuesto y agujas nuevas** consigo, en caso de pérdida o rotura.
- Mantenga siempre la pluma y las agujas **fuera de la vista y del alcance de otras personas**, especialmente de los niños.
- **Nunca comparta** la pluma o las agujas con otras personas. Esto podría producir infecciones.
- **Nunca comparta** la pluma con otras personas. Su medicamento podría ser perjudicial para la salud de estas.
- Las personas que atienden a los pacientes deben **tener mucho cuidado cuando manejen agujas usadas** para reducir el riesgo de pinchazos e infecciones.

Cuidados de la pluma

Trate su pluma con cuidado. El manejo brusco o el mal uso pueden causar una dosificación inexacta, lo que puede producir un nivel de azúcar en sangre demasiado alto o demasiado bajo.

- **No deje la pluma en el coche** ni en otro lugar donde pueda calentarse o enfriarse en exceso.
- **No exponga la pluma al polvo, la suciedad o líquidos.**
- **No lave, ponga a remojo ni lubrique la pluma.** Si es necesario, límpiela con un paño humedecido con un detergente suave.
- **Procure que la pluma no se caiga** ni golpee contra superficies duras. Si se le cae la pluma o sospecha que pueda tener un problema, coloque una aguja nueva y compruebe el flujo de insulina antes de inyectarse.
- **No intente rellenar la pluma.** Una vez vacía, debe desecharse.

- **No intente reparar la pluma ni desmontarla.**

Prospecto: información para el paciente

Ryzodeg 100 unidades/ml solución inyectable en cartucho 70% insulina degludec / 30% insulina asparta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Ryzodeg y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ryzodeg
3. Cómo usar Ryzodeg
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Ryzodeg
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Ryzodeg y para qué se utiliza

Ryzodeg se utiliza para tratar la diabetes mellitus en los adultos, adolescentes y niños a partir de 2 años. Ayuda al cuerpo a reducir el nivel de azúcar en sangre.

Este medicamento contiene dos tipos de insulina:

- Una insulina basal llamada insulina degludec, que tiene un efecto hipoglucemiante prolongado;
- Una insulina de acción rápida llamada insulina asparta, que reduce el nivel de azúcar en sangre justo después de inyectarse.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Ryzodeg

No use Ryzodeg:

- si es alérgico a la insulina degludec, la insulina asparta o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar Ryzodeg. Es importante que conozca la siguiente información:

- Nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia) – Si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo, siga las instrucciones correspondientes de la sección 4.
- Nivel de azúcar en sangre alto (hiperglucemia) – Si su nivel de azúcar en sangre es demasiado alto, siga las instrucciones correspondientes de la sección 4.
- Cambio desde otras insulinas – Puede que necesite un ajuste en su dosis de insulina si se cambia desde otro tipo, marca o fabricante de insulina. Hable con su médico.
- Uso de Pioglitazona junto con insulina – Ver sección “Pioglitazona” más adelante.
- Alteraciones de la visión – Una mejora brusca del control glucémico puede provocar un empeoramiento temporal de la alteración de la visión debida a la diabetes. Si experimenta algún problema con su visión, hable con su médico.
- Asegúrese que utiliza el tipo de insulina correcto – Compruebe siempre la etiqueta de su insulina antes de cada inyección para evitar confusiones entre Ryzodeg y otras insulinas.

En caso de visión reducida, ver sección 3.

Cambios en la piel en el punto de inyección

Se debe rotar el punto de inyección para ayudar a evitar cambios en el tejido adiposo, como engrosamiento de la piel, adelgazamiento de la piel o bultos bajo la piel. La insulina puede no funcionar muy bien si se inyecta en una zona abultada, adelgazada o engrosada (ver sección 3 “Cómo usar Ryzodeg”). Informe a su médico si detecta cualquier cambio en la zona de inyección. Informe a su médico si actualmente está inyectándose en estas zonas afectadas, antes de comenzar a inyectarse en una zona distinta. Su médico puede indicarle que compruebe sus niveles de azúcar en sangre más de cerca, y que ajuste la insulina o la dosis de sus otras medicaciones antidiabéticas.

Niños y adolescentes

Ryzodeg se puede utilizar en adolescentes y niños a partir de 2 años con diabetes mellitus. Ryzodeg se debe utilizar con especial precaución en niños de 2 a 5 años de edad. El riesgo de niveles de azúcar muy bajos en sangre puede ser mayor en este grupo de edad. No hay experiencia en el uso de Ryzodeg en niños menores de 2 años.

Otros medicamentos y Ryzodeg

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos afectan al nivel de azúcar en sangre, con la consiguiente necesidad de cambiar su dosis de insulina.

A continuación se indican los principales medicamentos que pueden afectar a su tratamiento con insulina.

Su nivel de azúcar en sangre puede disminuir (hipoglucemia) si toma:

- otros medicamentos para la diabetes (orales e inyectables);
- sulfonamidas, para tratar infecciones;
- esteroides anabólicos, como la testosterona;
- beta-bloqueantes, para tratar la tensión arterial alta. Estos pueden dificultar el reconocimiento de los signos de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo (ver en la sección 4 “Síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo”);
- ácido acetilsalicílico (y otros salicilatos), para aliviar el dolor y bajar la fiebre leve;
- inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO), para tratar la depresión;
- inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), para tratar ciertos problemas cardíacos o la tensión arterial alta.

Su nivel de azúcar en sangre puede aumentar (hiperglucemia) si toma:

- danazol, para tratar la endometriosis;
- anticonceptivos orales (píldora anticonceptiva);
- hormonas tiroideas, para tratar problemas de la glándula tiroidea;
- hormona de crecimiento, para tratar un déficit de dicha hormona;
- glucocorticoides, como la “cortisona”, para tratar la inflamación;
- simpaticomiméticos, como epinefrina (adrenalina), salbutamol o terbutalina, para tratar el asma;
- tiazidas, para tratar la tensión arterial alta o si su cuerpo retiene demasiado líquido.

Octreotida y lanreotida: utilizados para el tratamiento de la acromegalia, un trastorno poco frecuente caracterizado por una producción excesiva de hormona de crecimiento. Estos medicamentos pueden aumentar o disminuir sus niveles de azúcar en sangre.

Pioglitazona: antidiabético oral utilizado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. Algunos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración y enfermedad cardíaca o ictus previo que fueron tratados con pioglitazona e insulina, desarrollaron insuficiencia cardíaca. Informe a su médico inmediatamente si tiene signos de insuficiencia cardíaca tales como una inusual falta de aire, aumento rápido de peso o inflamación localizada (edema).

Si se encuentra en alguna de las situaciones anteriores (o no está seguro), consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Uso de Ryzodeg con alcohol

Si bebe alcohol, puede cambiar su necesidad de insulina ya que su nivel de azúcar en sangre puede verse aumentado o disminuido. Por lo tanto, debe controlar su nivel de azúcar en sangre con más frecuencia de la habitual.

Embarazo y lactancia

No se sabe si Ryzodeg afecta al feto durante el embarazo o la lactancia. Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Puede que sea necesario modificar la dosis de insulina mientras esté embarazada y tras el parto. Durante el embarazo es necesario un control cuidadoso de su diabetes. Evitar un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo (hipoglucemia) es especialmente importante para la salud de su bebé.

Conducción y uso de máquinas

Un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo o demasiado alto puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar herramientas o máquinas. Si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo o demasiado alto, su capacidad de concentración y reacción puede verse afectada. Esto podría poner en peligro su vida o la de otras personas. Pregunte a su médico si puede conducir si:

- sufre episodios de hipoglucemia frecuentes;
- si le resulta difícil reconocer los signos de hipoglucemia.

Información importante sobre alguno de los componentes de Ryzodeg

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, por lo que se considera esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Ryzodeg

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Si es invidente o tiene visión reducida y no puede leer el contador de dosis de la pluma, no utilice esta insulina sin ayuda. Pida ayuda a una persona sin problemas de visión y formada en el uso de la pluma.

Su médico decidirá junto con usted:

- qué cantidad de Ryzodeg necesitará cada día y en qué comida(s);
- cuándo comprobar el nivel de azúcar en sangre y si necesita una dosis más alta o más baja.

Flexibilidad en el horario de administración

- Siga siempre las recomendaciones de uso de su médico.
- Ryzodeg puede utilizarse una o dos veces al día.
- Uso con la(s) comida(s) principal(es); puede cambiar la hora de la administración cada día siempre que se administre Ryzodeg con la(s) comida(s) principal(es).
- Si desea modificar su dieta habitual, consulte antes a su médico, farmacéutico o enfermero, ya que un cambio en la dieta puede alterar su necesidad de insulina.

En función de su nivel de azúcar en sangre, su médico puede cambiar su dosis.

Cuando utilice otros medicamentos, pregunte a su médico si es necesario ajustar su tratamiento.

Uso en edad avanzada (≥ 65 años)

Ryzodeg puede utilizarse en edad avanzada, pero es posible que tenga que comprobar su nivel de azúcar en sangre con más frecuencia. Hable con su médico acerca de los posibles cambios en su dosis.

Si tiene problemas renales o hepáticos

Si tiene problemas renales o hepáticos, puede que necesite controlar su nivel de azúcar en sangre con más frecuencia. Hable con su médico acerca de los posibles cambios en su dosis.

Inyección del medicamento

Antes de utilizar Ryzodeg por primera vez, su médico o enfermero le mostrará cómo hacerlo.

- Lea el manual que se incluye con el sistema de administración de insulina.
- Compruebe el nombre y la concentración en la etiqueta para asegurarse de que se trata de Ryzodeg 100 unidades/ml.

No use Ryzodeg

- En bombas de perfusión de insulina.
- Si el cartucho o el sistema de administración que utiliza están dañados. Devuélvalos a su proveedor. Consulte más instrucciones en el manual del sistema de administración.
- Si el cartucho se ha dañado o no se ha conservado correctamente (ver sección 5 “Conservación de Ryzodeg”).
- Si la insulina no tiene un aspecto transparente e incoloro.

Cómo inyectarse

- Ryzodeg se inyecta bajo la piel (inyección subcutánea). No lo inyecte en una vena o músculo.
- Las mejores zonas para la inyección son la zona del abdomen, la parte superior del brazo y la parte frontal del muslo.
- Cambie cada día el lugar dentro de la zona donde se inyecta para reducir el riesgo de desarrollar abultamientos y depresiones en la piel (ver sección 4).
- Utilice siempre una aguja nueva en cada inyección. Reutilizar las agujas puede incrementar el riesgo de bloqueo de las mismas, dando lugar a una dosificación inexacta. Deseche la aguja de manera segura después de cada uso.

Si usa más Ryzodeg del que debe

Si usa demasiada insulina, su nivel de azúcar en sangre puede bajar demasiado (hipoglucemia); ver los consejos en la sección 4 “Nivel de azúcar en sangre demasiado bajo”.

Si olvidó usar Ryzodeg

Si olvidó administrarse una dosis, inyecte la dosis olvidada con la siguiente comida fuerte de ese día y, a continuación, reanude su horario de dosificación habitual. No se inyecte una dosis doble para compensar una dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Ryzodeg

No interrumpa el tratamiento con su insulina sin consultar a su médico. La interrupción de la administración de insulina podría producir un nivel de azúcar en sangre muy alto y cetoacidosis diabética (un problema que consiste en una cantidad excesiva de ácido en la sangre), ver los consejos de la sección 4 “Nivel de azúcar en sangre demasiado alto”.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Cuando se está en tratamiento con una insulina, puede aparecer una hipoglucemia (nivel de azúcar en sangre demasiado bajo) muy frecuentemente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas). Puede ser muy grave. Si su nivel de azúcar en sangre disminuye mucho puede perder el conocimiento. Una hipoglucemia grave puede producir daños en el cerebro y poner en riesgo su vida. Si tiene síntomas de bajo nivel de azúcar en sangre, tome medidas para aumentar su nivel de azúcar en sangre inmediatamente. Ver los consejos de “Nivel de azúcar en sangre demasiado bajo”.

Si sufre una reacción alérgica grave (aparecen raramente) a la insulina o a cualquiera de los componentes de Ryzodeg, suspenda el tratamiento con este medicamento y consulte al médico de inmediato. Los signos de una reacción alérgica grave son:

- las reacciones locales se extienden a otras partes del cuerpo;
- se siente enfermo de repente con sudoración;
- comienza a marearse (vómitos);
- experimenta dificultad para respirar;
- tiene palpitaciones o se siente mareado.

Otros efectos adversos incluyen:

Frecuentes (*pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas*)

Reacciones locales: pueden aparecer reacciones localizadas en el lugar de la inyección. Los síntomas pueden incluir: dolor, enrojecimiento, ronchas, inflamación y picor. Estas reacciones suelen desaparecer después de unos días. Si los síntomas no desaparecen transcurridas unas semanas, consulte a su médico. Si las reacciones se agravan, suspenda el tratamiento con Ryzodeg y consulte al médico de inmediato. Para más información, ver “reacción alérgica grave” más arriba.

Poco frecuentes (*pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas*)

Inflamación de las articulaciones: al empezar a utilizar el medicamento, el cuerpo puede retener más líquido del que debería. Esto causa inflamación de los tobillos y otras articulaciones. Este efecto suele desaparecer rápidamente.

Raros (*pueden afectar hasta a 1 de cada 1.000 personas*)

Este medicamento puede causar reacciones alérgicas como ronchas, hinchazón de la lengua y los labios, diarrea, náuseas, cansancio y prurito.

Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Cambios en la piel en el punto de inyección: Si se inyecta insulina en el mismo lugar, el tejido graso se puede encoger (lipoatrofia) o hacerse más grueso (lipohipertrofia). Los bultos bajo la piel también pueden producirse por la acumulación de una proteína denominada amiloide (amiloidosis cutánea). La insulina puede no funcionar muy bien si se inyecta en una zona abultada, adelgazada o engrosada. Cambie el punto de inyección para ayudar a evitar estos cambios en la piel.

Efectos generales del tratamiento de la diabetes

- Nivel de azúcar en sangre demasiado bajo (hipoglucemia)

Pueden aparecer niveles demasiado bajos de azúcar en sangre si:

bebe alcohol, se inyecta demasiada insulina, hace más ejercicio de lo habitual, come muy poco o se salta una comida.

Los síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo pueden aparecer repentinamente y son:

Dolor de cabeza, dificultad para hablar, palpitaciones, sudor frío, piel fría y pálida, mareo, sensación de hambre excesiva, temblor, nerviosismo o preocupación, cansancio, debilidad y somnolencia no habituales, confusión, dificultad de concentración, cambios temporales en la visión.

Qué hacer si su nivel de azúcar en sangre es demasiado bajo

- Tome comprimidos de glucosa u otro producto azucarado, como caramelos, galletas o zumo de frutas (lleve siempre consigo comprimidos de glucosa o productos azucarados, por si acaso los necesita).
- Mida su nivel de azúcar en sangre si le es posible y luego descanse. Puede que necesite medir su nivel de azúcar en sangre más de una vez, ya que, como ocurre con todas las insulinas basales, la recuperación puede retrasarse.
- Espere hasta que los signos de hipoglucemia hayan desaparecido o su nivel de azúcar en sangre se haya estabilizado. Continúe entonces con su tratamiento con insulina como de costumbre.

Qué deben hacer otras personas si pierde el conocimiento

Informe a las personas con las que pasa tiempo de que tiene diabetes. Dígasles cuáles podrían ser las consecuencias debido a una bajada del nivel de azúcar en sangre, incluido el riesgo de perder el conocimiento.

Infórmeles de que, si se queda inconsciente, deben hacer lo siguiente:

- recostarle de lado;
- buscar asistencia médica inmediatamente;
- **no** darle nada de comer ni de beber, ya que podría asfixiarse.

Puede recuperar la consciencia más rápidamente con una inyección de glucagón. Esta debe ponérsela solamente una persona que sepa cómo hacerlo.

- Si le administran glucagón debe tomar glucosa o un producto azucarado tan pronto como recupere la consciencia.
- Si no responde al tratamiento con glucagón, deberá ser tratado en un hospital.
- Si una hipoglucemia grave no se trata, con el tiempo puede causar lesión cerebral. Esta puede ser transitoria o permanente. Puede llegar a provocar la muerte.

Hable con su médico si:

- ha tenido niveles de azúcar en sangre tan bajos que ha perdido el conocimiento;
- ha necesitado una inyección de glucagón;
- ha sufrido varias bajadas del nivel de azúcar en sangre recientemente.

Quizás tenga que ajustar la cantidad o la pauta de administración de insulina, la alimentación o el ejercicio.

- Nivel de azúcar en sangre demasiado alto (hiperglucemia).

Pueden aparecer niveles demasiado altos de azúcar en sangre si:

come más o hace menos ejercicio de lo normal, bebe alcohol, sufre una infección o fiebre, no se ha inyectado suficiente insulina, repetidamente se inyecta menos insulina de la que necesita, olvida inyectarse la insulina o interrumpe el tratamiento con insulina sin hablar con su médico.

Los síntomas de aviso de un nivel de azúcar en sangre demasiado alto suelen aparecer gradualmente y son:

Piel seca y enrojecida, somnolencia o cansancio, sensación de sequedad en la boca, aliento con olor afrutado (acetona), aumento en la necesidad de orinar, sed, pérdida de apetito, náuseas o sensación de malestar (vómitos).

Estos pueden ser síntomas de un trastorno muy grave llamado cetoacidosis. Se trata de una acumulación de ácido en la sangre debido a que el cuerpo metaboliza la grasa en lugar del azúcar. Si no se trata, podría producir un coma diabético y la muerte.

Qué hacer si su nivel de azúcar en sangre es demasiado alto

- Controle su nivel de azúcar en sangre.
- Controle el nivel de acetona en la orina.
- Busque asistencia médica inmediatamente.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Ryzodeg

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y en la caja de Penfill después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Antes del primer uso

Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C). No congelar. No guardar cerca del elemento refrigerador.

Una vez abierto o si se lleva como repuesto

No refrigerar. Puede llevar su cartucho de Ryzodeg (Penfill) encima y conservarlo a temperatura ambiente (no superior a 30°C) durante 4 semanas.

Conservar siempre Ryzodeg Penfill en el embalaje exterior, cuando no se esté utilizando, para protegerlo de la luz.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Ryzodeg

- Los principios activos son insulina degludec e insulina asparta. Cada ml de solución contiene 100 unidades de insulina degludec/insulina asparta en una proporción de 70/30 (equivalentes a 2.56 mg de insulina degludec y 1.05 mg de insulina asparta). Cada cartucho contiene 300 unidades de insulina degludec/insulina asparta en 3 ml de solución.
- Los demás componentes son glicerol, metacresol, fenol, cloruro de sodio, acetato de zinc, ácido clorhídrico e hidróxido de sodio (para ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

Ryzodeg se presenta como una solución transparente e incolora inyectable en un cartucho (300 unidades por 3 ml).

Tamaños de envase de 5 y 10 cartuchos de 3 ml.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Novo Nordisk A/S

Novo Allé

DK-2880 Bagsværd, Dinamarca

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>