**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ryzodeg FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Ryzodeg FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Ryzodeg Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec/insuline asparte* dans un rapport de 70/30 (équivalent à 2,56 mg d'insuline dégludec et 1,05 mg d'insuline asparte).

Ryzodeg FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Un stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans une solution de 3 ml.

Ryzodeg FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Un stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans une solution de 3 ml.

Ryzodeg Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche
Une cartouche contient 300 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans une solution de 3 ml.

* Produites dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technique de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Ryzodeg FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Solution injectable.

Ryzodeg FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Solution injectable.

Ryzodeg Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche
Solution injectable.

Solution neutre, incolore et limpide.

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 2 ans.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Ce médicament est une insuline soluble constituée d'insuline dégludec, insuline basale, et d'insuline asparte, insuline prandiale d'action rapide.

La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris Ryzodeg, est exprimée en unités. Une (1) unité de cette insuline correspond à 1 unité internationale d'insuline humaine, à 1 unité d'insuline glargine, à 1 unité d'insuline détémir ou à 1 unité d'insuline asparte biphasique.

La posologie de Ryzodeg doit être adaptée conformément aux besoins individuels du patient. Il est recommandé d'ajuster les doses en fonction de la glycémie à jeun.

Un ajustement de la dose peut être nécessaire si les patients augmentent leur activité physique, modifient leur régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante.

*Patients diabétiques de type 2*
Ryzodeg peut être administré, une ou deux fois par jour au moment du ou des repas principaux, seul, en association avec des antidiabétiques oraux ou en association avec un bolus d'insuline (voir rubrique 5.1). Lorsque Ryzodeg est utilisé une fois par jour, le passage à deux fois par jour doit être envisagé lorsque des doses plus élevées sont nécessaires afin d'éviter l'hypoglycémie par exemple. En fonction des besoins du patient, fractionnez la dose et administrez-les au moment des principaux repas.

*Patients diabétiques de type 1*
Ryzodeg peut être administré une fois par jour au moment d'un repas en association avec une insuline à action courte/rapide aux autres repas.

*Flexibilité de l'heure d'administration de la dose*
Ryzodeg permet une flexibilité de l'heure d'administration de l'insuline, à condition qu'il soit administré au moment du ou des repas principaux.

Si une dose de ce médicament n'a pas été prise, le patient peut prendre la dose omise avec le repas principal suivant du même jour, puis reprendre le schéma posologique habituel. Les patients ne doivent pas prendre de dose supplémentaire pour compenser la dose qui n'a pas été prise.

*Initiation*
*Patients diabétiques de type 2*
La dose totale initiale journalière recommandée est de 10 unités au moment du ou des repas, suivie par des ajustements individuels de la posologie.

*Patients diabétiques de type 1*
La dose initiale de Ryzodeg recommandée est de 60 à 70 % des besoins quotidiens totaux en insuline. Ce médicament doit être utilisé une fois par jour au moment du repas en association avec une insuline d'action courte/rapide administrée lors des autres repas, suivi par des ajustements individuels de la posologie.

*En remplacement d'autres insulines*
Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Il pourra être nécessaire d'ajuster les doses et les horaires d'administration des insulines d'action courte ou d'action rapide ou des autres traitements antidiabétiques concomitants.

*Patients diabétiques de type 2*
Chez les patients sous insuline basale ou prémélangée administrée une fois par jour, le passage à Ryzodeg une ou deux fois par jour peut se faire dose pour dose, à raison d'une dose totale d'insuline égale à la dose quotidienne totale d'insuline du traitement précédent.

Chez les patients sous insuline basale ou prémélangée administrée plus d'une fois par jour, le passage à Ryzodeg une ou deux fois par jour peut se faire dose pour dose, à raison d'une dose totale d'insuline égale à la dose quotidienne totale d'insuline du traitement précédent.

Les patients sous insulinothérapie de type basal/bolus qui passent à un traitement par Ryzodeg devront convertir leur dose en fonction de leurs besoins individuels. En général, les patients commencent avec le même nombre d'unités basales.

*Patients diabétiques de type 1*
La dose initiale de Ryzodeg recommandée est de 60 à 70 % des besoins quotidiens totaux en insuline en association avec une insuline d'action courte/rapide administrée lors des autres repas, suivie par des ajustements individuels de la posologie.

Populations particulières

*Sujets âgés (≥ 65 ans)*
Ryzodeg peut être utilisé chez les sujets âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle (voir rubrique 5.2).

*Troubles rénaux ou hépatiques*
Ryzodeg peut être utilisé chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle (voir rubrique 5.2).

*Population pédiatrique*
Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants âgés de moins 2 ans. Ce médicament peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 2 ans (voir rubrique 5.1). Lors du passage d'un autre schéma d'administration insulinique à Ryzodeg, une diminution de la dose totale de l'insuline devra être envisagée de façon individuelle afin de minimiser le risque d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

Ryzodeg doit être utilisé avec précaution chez les enfants de 2 à 5 ans car les données d'un essai clinique indiquent qu'il peut y avoir une augmentation du risque d'hypoglycémie sévère chez les enfants de cette tranche d'âge (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.1).

Mode d'administration
Voie sous-cutanée uniquement.

Ce médicament ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère.
Ce médicament ne doit pas être administré par voie intramusculaire car l'absorption pourrait être modifiée.
Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline.
Ce médicament ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue (voir rubrique 4.4).

Ryzodeg est administré par voie sous-cutanée par injection dans la paroi abdominale, le haut du bras ou la cuisse. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même région afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice (voir rubrique 6.6).

Ryzodeg FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Ryzodeg est présenté dans un stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist. Le stylo prérempli permet d'injecter de 1 à 80 unités par paliers de 1 unité.

Ryzodeg FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Ryzodeg est présenté dans un stylo prérempli conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist. Le stylo prérempli permet d'injecter de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité.

Ryzodeg Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche
Ryzodeg se présente sous la forme d'une cartouche conçue pour être utilisée avec les systèmes d'administration d'insuline Novo Nordisk et les aiguilles NovoFine ou NovoTwist.

## 4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypoglycémie
L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie.

Une hypoglycémie peut survenir si la dose d'insuline est trop élevée pour les besoins en insuline du patient (voir rubriques 4.5, 4.8 et 4.9).

Chez les enfants, des précautions supplémentaires doivent être prises afin d'ajuster les doses d'insuline en fonction de la prise alimentaire et des activités physiques dans le but de diminuer le risque d'hypoglycémie. Ryzodeg peut être associé à un taux de survenue plus élevé d'hypoglycémies sévères par rapport à un schéma d'administration basal/bolus dans la population pédiatrique, particulièrement chez les enfants de 2 à 5 ans (voir rubrique 5.1). Dans cette tranche d'âge, Ryzodeg doit être envisagé de façon individuelle.

Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré (par exemple dans le cadre d'une insulinothérapie intensifiée) peuvent constater un changement de leurs signes précurseurs habituels d'hypoglycémie et doivent donc être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien.

Les maladies concomitantes, en particulier les infections et états fébriles, augmentent généralement les besoins en insuline du patient. Les maladies concomitantes au niveau des reins, du foie ou des glandes surrénales, hypophysaire ou thyroïdienne peuvent nécessiter un ajustement de la dose d'insuline.

Comme avec les autres insulines basales ou insulines avec un composant basal, l'effet prolongé de Ryzodeg peut retarder la récupération après une hypoglycémie.

Hyperglycémie
L'administration d'une insuline d'action rapide est recommandée dans les situations d'hyperglycémie sévère.

Une posologie inadaptée et/ou un arrêt du traitement chez les patients qui doivent recevoir de l'insuline peuvent entraîner une hyperglycémie et potentiellement une acidocétose diabétique. De plus, les maladies concomitantes, en particulier les infections, peuvent entraîner une hyperglycémie et, de ce fait, augmenter les besoins en insuline.

En général, les premiers symptômes de l'hyperglycémie apparaissent progressivement, en quelques heures ou quelques jours. Il s'agit d'une sensation de soif, de mictions plus fréquentes, de nausées, de vomissements, de somnolence, de sécheresse et rougeur cutanées, de sécheresse buccale, de perte d'appétit et d'odeur acétonique de l'haleine. Dans le diabète de type 1, les épisodes hyperglycémiques non traités peuvent éventuellement conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Les patients doivent avoir pour instruction d'effectuer une rotation continue des sites d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée. Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau de sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de

la glycémie est recommandée après changement du site d'injection d'une zone affectée vers une zone non affectée, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

En remplacement d'autres insulines
En cas de changement de type, de marque ou de fabricant d'insuline, le patient devra faire l'objet d'un suivi médical, et un changement de posologie pourra être nécessaire.

Association de la pioglitazone et des insulines
Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone était utilisée en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque. Ceci doit être pris en compte si un traitement associant la pioglitazone et Ryzodeg est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller, chez ces patients, la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

Affection oculaire
Une intensification de l'insulinothérapie avec une amélioration soudaine de l'équilibre glycémique peut être associée à une aggravation transitoire de la rétinopathie diabétique, tandis que l'amélioration de l'équilibre glycémique à long terme diminue le risque de progression de la rétinopathie diabétique.

Prévention des confusions accidentelles de traitement
Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l'étiquette de l'insuline avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre Ryzodeg et d'autres insulines.

Les patients doivent contrôler visuellement le nombre d'unités sélectionnées sur le compteur de dose du stylo. Pour pouvoir réaliser eux-mêmes leurs injections, les patients doivent donc être en mesure de lire le compteur de dose du stylo. Les patients aveugles ou malvoyants doivent avoir pour consigne de toujours demander l'aide d'une autre personne ayant une bonne vue et formée à l'utilisation du dispositif injecteur d'insuline.

Afin d'éviter des erreurs de dose et un éventuel surdosage, les patients et les professionnels de santé ne doivent jamais utiliser une seringue pour prélever le médicament de la cartouche du stylo prérempli.

En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice (voir rubrique 6.6).

Anticorps anti-insuline
L'administration d'insuline peut induire la formation d'anticorps. Dans de rares cas, la présence d'anticorps anti-insuline peut nécessiter un ajustement de la dose d'insuline afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie.

Sodium
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Traçabilité
Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

## 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.

Les substances suivantes peuvent réduire les besoins en insuline
Antidiabétiques oraux, agonistes des récepteurs du GLP-1, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfamides.

Les substances suivantes peuvent augmenter les besoins en insuline
Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie.

L'octréotide et le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.

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

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de ce médicament chez la femme enceinte.

Les études de reproduction effectuées chez l'animal n'ont mis en évidence aucune différence entre l'insuline dégludec et l'insuline humaine en termes d'embryotoxicité et d'effets tératogènes.

Chez la femme enceinte diabétique, il est généralement recommandé d'intensifier le contrôle glycémique et la surveillance tout au long de la grossesse ainsi qu'en cas de projet de grossesse. Les besoins en insuline diminuent habituellement au cours du premier trimestre puis augmentent au cours des deuxième et troisième trimestres. Après l'accouchement, les besoins en insuline reviennent généralement rapidement au niveau antérieur à la grossesse.

Allaitement
Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de Ryzodeg pendant l'allaitement. Chez les rats, l'insuline dégludec était sécrétée dans le lait ; la concentration dans le lait était plus faible que dans le plasma.

On ne sait pas si l'insuline dégludec/insuline asparte est excrétée dans le lait maternel. Aucun effet métabolique n'est attendu chez les nouveau-nés/nourrissons allaités.

Fertilité
Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline dégludec n'ont mis en évidence aucun effet indésirable sur la fertilité.

## 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Ce médicament n'a pas d'influence ou une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, les capacités de concentration et les réflexes du patient peuvent être diminués en cas d'hypoglycémie. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par exemple la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez les patients peu ou mal familiarisés avec les signes précurseurs d'hypoglycémie ou sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être réévaluée.

## 4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité
L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

Liste tabulée des effets indésirables
Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques et présentés selon la classe de systèmes d'organes MedDRA. Les catégories de fréquence sont définies selon les conventions suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

| **Classe de systèmes d'organes** | **Fréquence** | **Effet indésirable** |
|---|---|---|
| Affections du système immunitaire | Rare | Hypersensibilité<br>Urticaire |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Très fréquent | Hypoglycémie |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané | Fréquence indéterminée | Lipodystrophie<br>Amyloïdose cutanée† |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Fréquent | Réactions au site d'injection |
| | Peu fréquent | Œdèmes périphériques |

† EI provenant de données après commercialisation.

Description de certains effets indésirables
*Affections du système immunitaire*
Des réactions allergiques peuvent survenir avec les préparations d'insuline. Des réactions allergiques de type immédiat, soit à l'insuline elle-même soit aux excipients, peuvent potentiellement menacer le pronostic vital.

Une hypersensibilité (se manifestant par un gonflement de la langue et des lèvres, une diarrhée, des nausées, de la fatigue et un prurit) et de l'urticaire ont rarement été rapportés avec Ryzodeg.

*Hypoglycémie*
L'hypoglycémie survient lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques. L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, maux de tête, nausées et palpitations.

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané*
La lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) et l'amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du site d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection dans une zone donnée peut aider à diminuer ou éviter ces réactions (voir rubrique 4.4).

*Réactions au site d'injection*
Des réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection) se sont produites chez des patients traités avec Ryzodeg. Ces réactions sont habituellement légères et transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement.

Population pédiatrique
Ryzodeg a été administré à des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans pour étudier les propriétés pharmacocinétiques (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité ont été démontrées lors

d'un essai chez des enfants âgés de 2 ans jusqu'à moins de 18 ans. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population pédiatrique ne montrent pas de différence avec l'expérience acquise dans la population diabétique générale, à l'exception d'un signal concernant un taux de survenue plus élevé d'hypoglycémies sévères par rapport à un schéma d'administration basal/bolus dans la population pédiatrique, particulièrement chez les enfants de 2 à 5 ans (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.1).

Autres populations particulières
D'après les résultats des études cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les sujets âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent aucune différence avec une plus grande expérience acquise dans la population générale.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

### 4.9 Surdosage

Pour les insulines, il n'existe pas de définition spécifique du surdosage. Cependant, une hypoglycémie peut évoluer par étapes successives si le patient reçoit plus d'insuline que nécessaire :

- Les épisodes d'hypoglycémie modérée peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'autres aliments sucrés. On conseille donc aux patients d'avoir toujours sur eux des aliments contenant du glucose.

- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, au cours desquels le patient n'est pas capable de s'auto-traiter, peuvent être traités par du glucagon, ou par administration intraveineuse de glucose par les professionnels de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète. Insulines et analogues pour injection, combinaison d'un analogue à action intermédiaire ou lente et d'un analogue à action rapide, code ATC : A10AD06.

Mécanisme d'action
L'insuline dégludec et l'insuline asparte se lient spécifiquement au récepteur de l'insuline humaine et ont donc les mêmes effets pharmacologiques que l'insuline humaine.

L'effet hypoglycémiant de l'insuline est dû à la liaison de l'insuline aux récepteurs des cellules musculaires et adipeuses, facilitant ainsi l'assimilation du glucose, et à l'inhibition simultanée de la production hépatique de glucose.

Effets pharmacodynamiques
L'effet pharmacodynamique de Ryzodeg est distinctement séparé pour les deux composants (figure 1) et le profil d'action qui en résulte reflète les composants individuels, l'insuline asparte d'action rapide et l'insuline dégludec qui est le composant basal.

Le composant basal de Ryzodeg (insuline dégludec) forme des multi-hexamères solubles après injection sous-cutanée, ce qui entraîne un dépôt à partir duquel l'insuline dégludec est lentement absorbée en continu dans la circulation, avec pour résultat un effet hypoglycémiant stable et plat. Cet

effet est maintenu dans la coformulation avec l'insuline asparte et n'interfère pas avec les monomères d'insuline asparte d'action rapide.

L'action de Ryzodeg débute peu après l'injection, permettant la couverture du repas associé, tandis que le composant basal a une action plate et stable qui assure la couverture continue des besoins en insuline basale. La durée d'action d'une dose unique de Ryzodeg est supérieure à 24 heures.

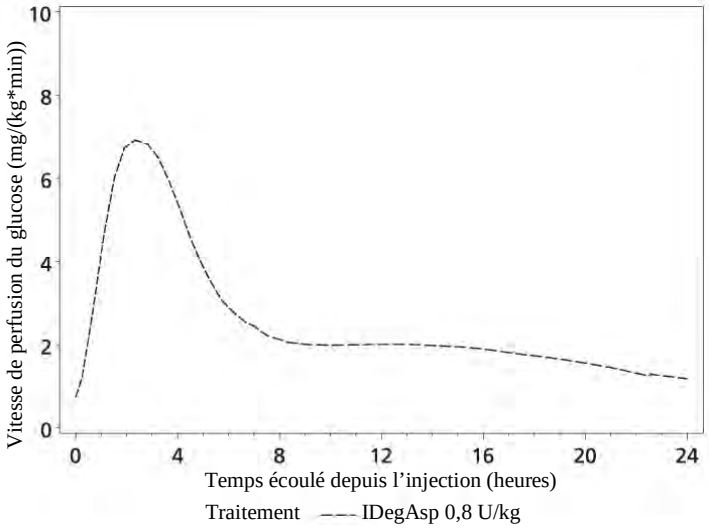



**Figure 1 : Pharmacodynamique, dose unique – Profil de la vitesse moyenne de perfusion de glucose – Patients diabétiques de type 1 – 0,8 U/kg Ryzodeg – Essai 3539**

L'effet hypoglycémiant général et l'effet hypoglycémiant maximum de Ryzodeg augmentent linéairement avec la dose. L'état d'équilibre sera atteint au bout de 2 à 3 jours d'administration de la dose.

Il n'y a pas de différence dans l'effet pharmacodynamique de ce médicament entre les sujets âgés et les patients plus jeunes.

Efficacité et sécurité clinique

Sept études cliniques multi-nationales, randomisées, contrôlées, en ouvert, « treat-to-target » d'une durée de 26 à 52 semaines ont été menées, exposant un total de 1 761 patients diabétiques à Ryzodeg (1 étude incluant 362 patients diabétiques de type 1 et 6 études incluant 1 399 patients diabétiques de type 2). Ryzodeg, administré une fois par jour 1x/j a été comparé à l'insuline glargine (100 unités/ml) (IGlar) 1x/j dans deux essais portant sur le diabète de type 2 (tableau 1). Ryzodeg, administré 2x/j a été comparé à l'insuline asparte biphasique 30 (IAspB 30) administrée 2x/j dans deux essais portant sur le diabète de type 2 (tableau 2) et à l'insuline dégludec (IDeg) 1x/j en association à l'insuline asparte (IAsp) 2 à 4 fois par jour dans un essai portant sur le diabète de type 2. Dans un essai portant sur le diabète de type 2, Ryzodeg administré 1x/j a été comparé à l'insuline glargine (IGlar) 1x/j plus IAsp 1x/j. Après 26 semaines de traitement, la dose de Ryzodeg pouvait être fractionnée en deux administrations par jour. Dans tous les essais portant sur le diabète de type 2, les antidiabétiques oraux (ADO) étaient autorisés. Ryzodeg, administré 1x/j, en association à de l'insuline asparte (IAsp) a aussi été comparé à l'insuline détémir (IDet) 1x/j ou 2x/j en association à de l'IAsp dans le diabète de type 1 (tableau 3).

La non-infériorité de la variation de l'$HbA_{1c}$ entre l'inclusion et la fin de l'essai a été confirmée dans 6 des 7 études menées versus tous les comparateurs lorsque les patients étaient traités jusqu'à atteinte de l'objectif, alors que la non-infériorité n'a pas été confirmée dans une étude (comparant IDegAsp 2x/j à IDeg 1x/j plus IAsp 2 à 4 fois par jour) dans le diabète de type 2.

Il n'existe pas d'apparition cliniquement significative d'anticorps anti-insuline après un traitement au long cours par Ryzodeg.

*Patients diabétiques de type 2*
Dans deux essais portant sur un traitement associant de l'insuline et des ADO à la fois chez des patients diabétiques de type 2 n'ayant jamais reçu d'insuline (instauration de l'insulinothérapie) et chez des patients diabétiques de type 2 sous insuline (intensification de l'insulinothérapie), il a été démontré que le contrôle de la glycémie ($HbA_{1c}$) obtenu avec Ryzodeg administré 1x/j, est similaire à celui obtenu avec l'IGlar (administré conformément à l'AMM) (tableau 1). Comme Ryzodeg contient une insuline d'action rapide administrée au moment des repas (insuline asparte), le contrôle de la glycémie prandiale lors du repas associé à l'administration de la dose est amélioré par rapport à l'administration d'insuline basale seule ; voir les résultats de l'étude dans le tableau 1. Un taux plus faible d'hypoglycémies nocturnes (définies comme un épisode survenant entre minuit et 6 heures du matin confirmé par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/l ou par la nécessité qu'une tierce personne aide le patient) a été observé avec Ryzodeg en comparaison avec l'IGlar (tableau 1).

Il a été démontré que le contrôle de la glycémie ($HbA_{1c}$) obtenu avec Ryzodeg administré 2x/j est similaire à celui obtenu avec l'IAspB 30 administrée 2x/j chez les patients diabétiques de type 2. Il a été démontré que l'amélioration de la glycémie plasmatique à jeun avec Ryzodeg est supérieure à celle observée chez les patients traités avec l'IAspB 30. Le taux global d'hypoglycémies et le taux d'hypoglycémies nocturnes sont plus faibles avec Ryzodeg (tableau 2).

Ryzodeg en administration 2x/j a été comparé à IDeg en administration 1x/j plus IAsp (2 à 4 fois par jour) chez des patients diabétiques de type 2 traités par insuline basale nécessitant une intensification du traitement avec de l'insuline prandiale. Le design de l'étude comprenait un schéma de traitement standard, mais permettait certains ajustements pour répondre aux besoins individuels. Les deux traitements ont amélioré le contrôle glycémique avec une réduction moyenne du critère principal de changement du taux initial d'$HbA_{1c}$ à 26 semaines avec Ryzodeg (-1,23 %) versus IDeg plus IAsp (-1,42 %). La marge de non-infériorité pré-spécifiée de 0,4 % [0,18 (-0,04 ; 0,41)] n'a pas été atteinte. Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre les deux groupes de traitement.

Dans un essai réalisé chez des patients diabétique de type 2 traités avec de l'insuline basale nécessitant une intensification de traitement avec de l'insuline prandiale, Ryzodeg 1x/j a été comparé à IGlar 1x/j en association avec IAsp 1x/j pendant 26 semaines. Après 26 semaines, la dose de Ryzodeg pouvait être fractionnée en deux administrations par jour dans le bras Ryzodeg et des doses supplémentaires d'IAsp pouvaient être administrées au moment des autres repas (jusqu'à 3 fois par jour) dans le bras IGlar. Le design de l'étude comprenait un schéma de traitement standard, mais permettait certains ajustements pour répondre aux besoins individuels. Ryzodeg 1x/j a démontré un contrôle glycémique similaire ($HbA_{1c}$) par rapport à IGlar 1x/j en association à IAsp 1x/j après 26 semaines (les réductions moyennes sont estimées à -1,01 % vs -1,09 %). Ryzodeg 1x/j ou 2x/j a démontré un contrôle glycémique similaire ($HbA_{1c}$) par rapport à IGlar 1x/j en association à IAsp 1 à 3 fois par jour après 38 semaines (les réductions moyennes sont estimées à -1,17 % vs -1,26 %). Ryzodeg a présenté un taux d'hypoglycémie nocturne plus faible comparé à IGlar 1x/j plus IAsp pendant 26 semaines (0,42 vs 0,76 taux estimé par patient-année d'exposition) et 38 semaines (0,51 vs 0,83 taux estimé par patient-année d'exposition).

*Patients diabétiques de type 1*
Chez les patients diabétiques de type 1, il a été démontré que le traitement par Ryzodeg administré 1x/j en association à IAsp pour les autres repas procure un contrôle de la glycémie ($HbA_{1c}$ et glycémie à jeun) similaire, avec un taux d'hypoglycémies nocturnes plus faible comparativement à un schéma basal/bolus avec IDet en association à IAsp à tous les repas (tableau 3).

Il n'y a pas de développement cliniquement pertinent d'anticorps dirigés contre l'insuline après un traitement à long terme avec Ryzodeg.

**Tableau 1 Résultat de deux essais cliniques sur 26 semaines portant sur le diabète de type 2 avec Ryzodeg administré une fois par jour**

| | **Ryzodeg** (1x/j)[1] N'ayant jamais reçu d'insuline | **IGlar** (1x/j)[1] N'ayant jamais reçu d'insuline | **Ryzodeg** (1x/j)[2] Sous insuline | **IGlar** (1x/j)[2] Sous insuline |
|---|---|---|---|---|
| n | 266 | 263 | 230 | 233 |
| **$HbA_{1c}$ moyenne** (%) | | | | |
| Fin de l'essai | 7,2 | 7,2 | 7,3 | 7,4 |
| Variation moyenne | -1,65 | -1,72 | -0,98 | -1,00 |
| | *Différence : 0,03 [-0,14 ; 0,20]* | | *Différence : -0,03 [-0,20 ; 0,14]* | |
| **Glycémie à jeun (GAJ)** (mmol/l) | | | | |
| Fin de l'essai | 6,8 | 6,3 | 6,3 | 6,0 |
| Variation moyenne | -3,32 | -4,02 | -1,68 | -1,88 |
| | *Différence : 0,51 [0,09 ; 0,93]* | | *Différence : 0,33 [-0,11 ; 0,77]* | |
| **Excursion glycémique prandiale 90 minutes après administration au moment du repas (Plasma)** (mmol/l) | | | | |
| Fin de l'essai | 1,9 | 3,4 | 1,2 | 2,6 |
| Variation moyenne | -1,5 | -0,3 | -1,5 | -0,6 |
| **Taux d'hypoglycémie** (par patient-année d'exposition) | | | | |
| Sévère | 0,01 | 0,01 | 0,00 | 0,04 |
| Confirmée [3] | 4,23 | 1,85 | 4,31 | 3,20 |
| | *Ratio : 2,17 [1,59 ; 2,94]* | | *Ratio : 1,43 [1,07 ; 1,92]* | |
| Nocturne confirmée [3] | 0,19 | 0,46 | 0,82 | 1,01 |
| | *Ratio : 0,29 [0,13 ; 0,65]* | | *Ratio : 0,80 [0,49 ; 1,30]* | |

[1] Schéma d'administration en une fois par jour + metformine

[2] Schéma d'administration en une fois par jour + metformine ± pioglitazone ± inhibiteur de la DPP-4

[3] L'hypoglycémie confirmée était définie comme un épisode confirmé par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/l ou par la nécessité qu'une tierce personne aide le patient. L'hypoglycémie nocturne confirmée était définie comme un épisode survenant entre minuit et 6 heures du matin.

**Tableau 2 Résultat de deux essais cliniques sur 26 semaines portant sur le diabète de type 2 avec Ryzodeg administré deux fois par jour**

| | **Ryzodeg** (2x/j)[1] Sous insuline | **IAspB 30** (2x/j)[1] Sous insuline | **Ryzodeg** (2x/j)[2] Sous insuline | **IAspB 30** (2x/j)[2] Sous insuline |
|---|---|---|---|---|
| n | 224 | 222 | 280 | 142 |
| **$HbA_{1c}$ moyenne** (%) | | | | |
| Fin de l'essai | 7,1 | 7,1 | 7,1 | 7,0 |
| Variation moyenne | -1,28 | -1,30 | -1,38 | -1,42 |
| | *Différence : -0,03 [-0,18 ; 0,13]* | | *Différence : 0,05 [-0,10 ; 0,20]* | |
| **GAJ** (mmol/l) | | | | |
| Fin de l'essai | 5,8 | 6,8 | 5,4 | 6,5 |
| Variation moyenne | -3,09 | -1,76 | -2,55 | -1,47 |
| | *Différence : -1,14 [-1,53 ; -0,76]* | | *Différence : -1,06 [-1,43 ; -0,70]* | |
| **Taux d'hypoglycémie** (par patient-année d'exposition) | | | | |
| Sévère | 0,09 | 0,25 | 0,05 | 0,03 |
| Confirmée [3] | 9,72 | 13,96 | 9,56 | 9,52 |
| | *Ratio : 0,68 [0,52 ; 0,89]* | | *Ratio : 1,00 [0,76 ; 1,32]* | |
| Nocturne confirmée [3] | 0,74 | 2,53 | 1,11 | 1,55 |
| | *Ratio : 0,27 [0,18 ; 0,41]* | | *Ratio : 0,67 [0,43 ; 1,06]* | |

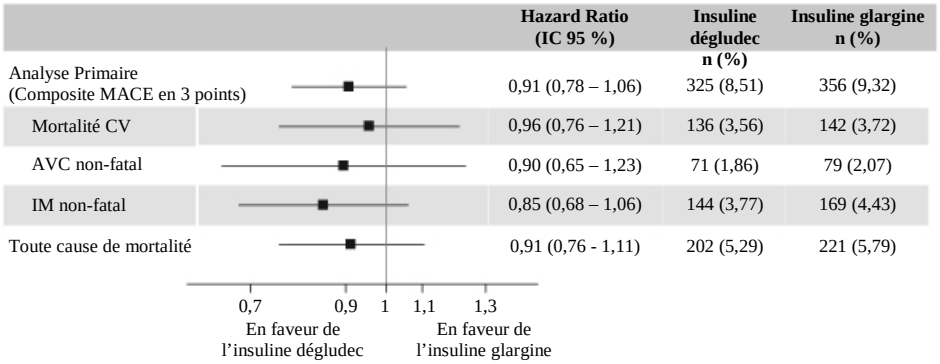
[1] Schéma d'administration en deux fois par jour ± metformine ± pioglitazone ± inhibiteur de la DPP-4
[2] Schéma d'administration en deux fois par jour ± metformine
[3] L'hypoglycémie confirmée était définie comme un épisode confirmé par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/l ou par la nécessité qu'une tierce personne aide le patient. L'hypoglycémie nocturne confirmée était définie comme un épisode survenant entre minuit et 6 heures du matin.

**Tableau 3 Résultat d'un essai clinique sur 26 semaines portant sur le diabète de type 1 avec Ryzodeg administré une fois par jour**

| | **Ryzodeg** (1x/j)[1] | **IDet** (1x/j / 2x/j)[2] |
|---|---|---|
| n | 366 | 182 |
| **$HbA_{1c}$ moyenne** (%) | | |
| Fin de l'essai | 7,6 | 7,6 |
| Variation moyenne | -0,73 | -0,68 |
| | *Différence : -0,05 [-0,18 ; 0,08]* | |
| **GAJ** (mmol/l) | | |
| Fin de l'essai | 8,7 | 8,6 |
| Variation moyenne | -1,61 | -2,41 |
| | *Différence : 0,23 [-0,46 ; 0,91]* | |
| **Taux d'hypoglycémie** (par patient-année d'exposition) | | |
| Sévère | 0,33 | 0,42 |
| Confirmée [3] | 39,2 | 44,3 |
| | *Ratio : 0,91 [0,76 ; 1,09]* | |
| Nocturne confirmée [3] | 3,71 | 5,72 |
| | *Ratio : 0,63 [0,49 ; 0,81]* | |

[1] Schéma d'administration en une fois par jour + insuline asparte afin de couvrir les besoins en insuline pour les repas
[2] Schéma d'administration en une ou deux fois par jour + insuline asparte afin de couvrir les besoins en insuline pendant les repas
[3] L'hypoglycémie confirmée était définie comme un épisode confirmé par une glycémie plasmatique < 3,1 mmol/l ou par la nécessité qu'une tierce personne aide le patient. L'hypoglycémie nocturne confirmée était définie comme un épisode survenant entre minuit et 6 heures du matin.

<u>Sécurité cardiovasculaire</u>
DEVOTE est un essai clinique randomisé, en double-aveugle et mené en fonction des évènements liés à l'insuline dégludec, le composant d'action lente de Ryzodeg. L'essai a eu une durée moyenne de 2 ans et a comparé la sécurité cardiovasculaire de l'insuline dégludec versus l'insuline glargine (100 unités/ml) chez 7 637 patients présentant un diabète de type 2 avec un risque élevé d'évènements cardiovasculaires.
L'analyse primaire était le délai de survenue, depuis la randomisation, du premier évènement cardiovasculaire majeur (MACE) composé de 3 points définis par mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal. L'essai a été conçu comme un essai de non-infériorité afin d'exclure une marge de risque pré-spécifiée de 1,3 pour le hazard ratio du MACE comparant l'insuline dégludec à l'insuline glargine. La sécurité cardiovasculaire de l'insuline dégludec en comparaison à l'insuline glargine a été confirmée (Hazard Ratio 0,91 [0,78 ; 1,06]) (Figure 2).
Les résultats des analyses en sous-groupe (par exemple : le sexe, l'ancienneté du diabète, le niveau de risque cardiovasculaire et le traitement d'insuline précédent) étaient alignés avec l'analyse primaire.
La valeur de l'$HbA_{1c}$ à l'inclusion était de 8,4 % dans les deux groupes de traitement et après deux ans l'$HbA_{1c}$ était de 7,5 % avec l'insuline dégludec et l'insuline glargine.




n : nombre de sujets avec un premier événement confirmé pendant l'essai par le EAC (comité d'arbitrage d'événements) . % : pourcentage de sujets avec un premier événement confirmé par le EAC relatif au nombre de sujets randomisés. EAC : comité d'arbitrage d'événements. CV : cardiovasculaire. IM : infarctus du myocarde. IC : interval de confiance à 95 %.

**Figure 2 Graphique en foret de l'analyses du critère composite MACE en 3 points et des critères d'évaluation cardiovasculaires individuels dans DEVOTE**

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'essais réalisés avec Ryzodeg chez :

- les nouveau-nés et les nourrissons, de la naissance jusqu'à moins de 12 mois, qui présentent un diabète de type 1.
- dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique avec un diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'utilisation pédiatrique).

L'efficacité et la sécurité de Ryzodeg ont été étudiées dans un essai clinique contrôlé, randomisé, de 16 semaines chez des enfants et des adolescents diabétiques de type 1 (n = 362). Le bras Ryzodeg comprenait 40 enfants exposés âgés de 2 à 5 ans, 61 enfants âgés de 6 à 11 ans et 80 adolescents âgés de 12 à 17 ans. L'administration de Ryzodeg une fois par jour avec le repas principal en association à l'insuline asparte lors des autres repas a montré une réduction similaire du taux d'$HbA_{1c}$ à la 16$^{ème}$ semaine et aucune différence sur la glycémie à jeun et les auto-contrôles glycémiques par rapport au comparateur, l'insuline détémir administrée une ou deux fois par jour en association à l'insuline asparte lors des repas. À la 16$^{ème}$ semaine, la dose d'insuline quotidienne totale moyenne était de 0,88 vs 1,01 unités/kg dans les bras Ryzodeg et insuline détémir, respectivement. Les taux (évènements par patient-année d'exposition) d'hypoglycémie confirmée (définition ISPAD 2009 : 46,23 vs 49,55) et d'hypoglycémie nocturne confirmée (5,77 vs 5,40) étaient comparables entre Ryzodeg et l'insuline détémir tandis que le taux d'hypoglycémie sévère (0,26 vs 0,07) était supérieur dans le bras Ryzodeg bien que la différence n'était pas statistiquement significative. Quelques épisodes d'hypoglycémie sévère ont été rapportés dans chaque groupe ; le taux observé d'hypoglycémie sévère au niveau du bras Ryzodeg était supérieur chez les sujets âgés de 2 à 5 ans par rapport aux sujets âgés de 6 à 11 ans ou de 12 à 17 ans (0,42 vs 0,21 et 0,21 respectivement). L'évaluation de la sécurité et de l'efficacité chez des adolescents diabétiques de type 2 a été réalisée en s'appuyant sur des données d'utilisation chez des patients adolescents et adultes diabétiques de type 1 et de patients adultes diabétiques de type 2. Cette évaluation soutient l'utilisation de Ryzodeg chez des adolescents diabétiques de type 2.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Après injection sous-cutanée, des multi-hexamères d'insuline dégludec solubles et stables se forment, créant un dépôt d'insuline dans le tissu sous-cutané sans interférer avec la libération rapide des monomères d'insuline asparte dans la circulation. Les monomères d'insuline dégludec se séparent progressivement des multi-hexamères, ce qui permet une libération lente et continue d'insuline dégludec dans la circulation. La concentration sérique du composant basal (insuline dégludec) à l'état d'équilibre est atteinte au bout de 2 à 3 jours d'administration quotidienne de Ryzodeg.

Les caractéristiques d'absorption rapide de l'insuline asparte, bien connue, sont maintenues avec Ryzodeg. Le profil pharmacocinétique de l'insuline asparte apparaît 14 minutes après l'injection, avec un pic de concentration après 72 minutes.

Distribution
L'affinité de l'insuline dégludec pour l'albumine sérique correspond à une liaison aux protéines plasmatiques > 99 % dans le plasma humain. La liaison de l'insuline asparte aux protéines plasmatiques est faible (< 10 %), ce qui est similaire à ce que l'on observe avec l'insuline humaine naturelle.

Biotransformation
La dégradation de l'insuline dégludec et de l'insuline asparte est semblable à celle de l'insuline humaine ; tous les métabolites formés sont inactifs.

Élimination
La demi-vie après une administration sous-cutanée de Ryzodeg est déterminée par la vitesse d'absorption à partir du tissu sous-cutané. La demi-vie du composant basal (insuline dégludec) à l'état d'équilibre est de 25 heures indépendamment de la dose.

Linéarité
L'exposition totale à Ryzodeg augmente proportionnellement avec la dose du composant basal (insuline dégludec) et avec le composant administré lors des repas (insuline asparte) dans le diabète de type 1 et dans le diabète de type 2.

Sexe
Aucune différence liée au sexe n'a été observée au niveau des propriétés pharmacocinétiques de Ryzodeg.

Sujets âgés, origine ethnique, insuffisance rénale ou hépatique
Aucune différence cliniquement significative n'a été observée au niveau des propriétés pharmacocinétiques de Ryzodeg entre les sujets âgés et les patients adultes plus jeunes, entre les différentes origines ethniques ou entre les patients sains et les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

Population pédiatrique
Les propriétés pharmacocinétiques de Ryzodeg dans le diabète de type 1 ont été étudiées chez des enfants (de 6 à 11 ans) et des adolescents (de 12 à 18 ans), puis comparées à celles d'adultes après administration d'une dose unique.
Les propriétés pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'insuline dégludec, composant du Ryzodeg, ont été étudiées en utilisant l'analyse pharmacocinétique de population chez des enfants âgés d'au moins un an.
L'exposition totale et le pic de concentration d'insuline asparte étaient plus élevés chez les enfants que chez les adultes et étaient similaires chez les adolescents et chez les adultes.
Les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline dégludec chez les enfants (1 à 11 ans) et les adolescents (12 à 18 ans) étaient à l'état d'équilibre comparables à celles observées chez les adultes diabétiques de type 1.
L'exposition totale à l'insuline dégludec après l'administration d'une dose unique était, cependant, plus élevée chez les enfants et les adolescents que chez les adultes avec un diabète de type 1.

## 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé d'éléments préoccupants pour la sécurité humaine.

Le rapport du pouvoir mitogène sur le potentiel métabolique de l'insuline dégludec est semblable à celui de l'insuline humaine.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

Glycérol
Métacrésol
Phénol
Chlorure de sodium
Acétate de zinc
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)
Eau pour préparations injectables

### 6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Des substances mélangées à Ryzodeg peuvent entraîner une dégradation de l'insuline dégludec et/ou de l'insuline asparte.

Ryzodeg ne doit pas être ajouté aux solutés de perfusion.

### 6.3 Durée de conservation

30 mois.

Ryzodeg FlexTouch/FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Après la première utilisation ou gardé sur soi en réserve, le médicament peut être conservé pour une durée maximale de 4 semaines. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Conserver le capuchon sur le stylo à l'abri de la lumière.

Ryzodeg Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche
Après la première utilisation ou gardé sur soi en réserve, le médicament peut être conservé pour une durée maximale de 4 semaines. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver les cartouches dans l'emballe extérieur à l'abri de la lumière.

### 6.4 Précautions particulières de conservation

Ryzodeg FlexTouch/FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
*Avant la première utilisation :*
À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.
Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.

Ryzodeg Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche
*Avant la première utilisation :*
À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler.
Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.

Conserver les cartouches dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Pour les conditions de conservation du médicament après la première utilisation, voir la rubrique 6.3.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Ryzodeg FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Solution de 3 ml en cartouche (verre de type 1) munie d'un piston (halobutyle) et d'une feuille de caoutchouc stratifiée (halobutyle/polyisoprène) contenue dans un stylo multidose jetable prérempli en polypropylène.

Boîtes de 1 stylo prérempli (avec ou sans aiguilles), 5 stylos préremplis (sans aiguilles) et emballage multiple contenant 10 stylos préremplis (2 boîtes de 5) (sans aiguilles).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Ryzodeg FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Solution de 3 ml en cartouche (verre de type 1) munie d'un piston (halobutyle) et d'une feuille de caoutchouc stratifiée (halobutyle/polyisoprène) contenue dans un stylo multidose jetable prérempli en polypropylène.

Boîtes de 5 stylos préremplis.

Ryzodeg Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche
Solution de 3 ml en cartouche (verre de type 1) munie d'un piston (halobutyle) et d'une feuille de caoutchouc stratifiée (halobutyle/polyisoprène) contenue dans une boîte.

Boîtes de 5 et 10 cartouches.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament est réservé à l'usage pour un seul patient. Il ne doit pas être rerempli.

Ryzodeg ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et incolore.

Ryzodeg ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Une aiguille neuve doit toujours être fixée avant chaque utilisation. Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées. Le patient doit jeter l'aiguille après chaque injection.

En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice.

Tout déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Consulter la notice pour des instructions détaillées d'utilisation.

Ryzodeg FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Le stylo prérempli est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm. Il délivre de 1 à 80 unités par paliers de 1 unité. Les instructions détaillées qui accompagnent le stylo prérempli doivent être respectées.

Ryzodeg FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
Le stylo prérempli est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm. Il délivre de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité. Les instructions détaillées qui accompagnent le stylo prérempli doivent être respectées.

Ryzodeg Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche
La cartouche est conçue pour être utilisée avec les systèmes d'administration Novo Nordisk (dispositifs durables pour utilisations répétées non fournis dans l'emballage) et les aiguilles NovoFine

ou NovoTwist d'une longueur maximale de 8 mm. Les instructions détaillées qui accompagnent le système d'administration doivent être respectées.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Ryzodeg FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
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 FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
EU/1/12/806/009

Ryzodeg Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche
EU/1/12/806/007
EU/1/12/806/008

## 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 janvier 2013
Date du dernier renouvellement : 21 septembre 2017

## 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

**ANNEXE II**

**A. FABRICANTS DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## A. FABRICANTS DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants des substances actives d'origine biologique

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

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

**Ryzodeg Penfill**

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

**Ryzodeg FlexTouch et FlexPen**

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

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

La notice imprimée du médicament doit indiquer le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné.

## B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

## C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSUR pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :
- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

**ANNEXE III**

**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

# A. ÉTIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (Stylo prérempli 100 unités/ml (FlexTouch))**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ryzodeg FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
70 % d'insuline dégludec et 30 % d'insuline asparte

## 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans une solution de 3 ml
1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans un rapport 70 / 30 (équivalent à 2,56 mg d'insuline dégludec / 1,05 mg d'insuline asparte)

## 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycérol, métacrésol, phénol, chlorure de sodium, acétate de zinc, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables

## 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable (FlexTouch)

1 stylo de 3 ml
1 stylo de 3 ml + 7 aiguilles NovoFine
1 stylo de 3 ml + 7 aiguilles NovoTwist
5 stylos de 3 ml

## 5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Les aiguilles ne sont pas incluses
Lire la notice avant utilisation.
Voie sous-cutanée

## 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

## 7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore
Réservé à l'utilisation par un seul patient
Ne pas prélever la solution du stylo

## 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après la première utilisation : à utiliser dans les 4 semaines

## 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
Ne pas congeler

Après la première utilisation : peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le capuchon sur le stylo à l'abri de la lumière

## 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille de manière sécuritaire après chaque injection

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/806/001 1 stylo de 3 ml
EU/1/12/806/002 1 stylo de 3 ml et 7 aiguilles NovoFine
EU/1/12/806/003 1 stylo de 3 ml et 7 aiguilles NovoTwist
EU/1/12/806/004 5 stylos de 3 ml

## 13. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ryzodeg FlexTouch 100

## 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

## 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU STYLO (Stylo prérempli 100 unités/ml (FlexTouch))**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Ryzodeg FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable
70 % d'insuline dégludec / 30 % d'insuline asparte

## 2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie SC

## 3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

## 4. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

## 6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**ÉTIQUETTE DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (Stylo prérempli 100 unités/ml (FlexTouch))**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ryzodeg FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
70 % d'insuline dégludec / 30 % d'insuline asparte

## 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans une solution de 3 ml
1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans un rapport 70 / 30 (équivalent à 2,56 mg d'insuline dégludec et 1,05 mg d'insuline asparte)

## 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycérol, métacrésol, phénol, chlorure de sodium, acétate de zinc, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables

## 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable (FlexTouch)

Emballage multiple : 10 stylos préremplis de 3 ml (2 boîtes de 5)

## 5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée

## 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

## 7. AUTRES MISES EN GARDE SPECIALES, SI NÉCESSAIRE

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore
Réservé à l'utilisation par un seul patient
Ne pas prélever la solution du stylo

## 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après la première utilisation : à utiliser dans les 4 semaines

## 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
Ne pas congeler

Après la première utilisation : peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le capuchon sur le stylo à l'abri de la lumière

## 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille de manière sécuritaire après chaque injection

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 13. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ryzodeg FlexTouch 100

## 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

## 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE INTERNE**

**CARTON INTERNE DE L'EMBALLAGE MULTIPLE (Stylo prérempli 100 unités/ml (FlexTouch))**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ryzodeg FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
70 % d'insuline dégludec et 30 % d'insuline asparte

## 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans une solution de 3 ml
1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans un rapport 70 / 30 (équivalent à 2,56 mg d'insuline dégludec / 1,05 mg d'insuline asparte)

## 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycérol, métacrésol, phénol, chlorure de sodium, acétate de zinc, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables

## 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable (FlexTouch)

5 stylos de 3 ml. Élément d'un emballage multiple, ne peut être vendu séparément

## 5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée

## 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

## 7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore
Réservé à l'utilisation par un seul patient
Ne pas prélever la solution du stylo

## 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après la première utilisation : à utiliser dans les 4 semaines

## 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
Ne pas congeler

Après la première utilisation : peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le capuchon sur le stylo à l'abri de la lumière

## 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille de manière sécuritaire après chaque injection

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 13. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ryzodeg FlexTouch 100

## 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

## 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (Stylo prérempli 100 unités/ml (FlexPen))**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ryzodeg FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli
70 % d'insuline dégludec et 30 % d'insuline asparte

## 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Un stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans une solution de 3 ml
1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans un rapport 70 / 30 (équivalent à 2,56 mg d'insuline dégludec / 1,05 mg d'insuline asparte)

## 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycérol, métacrésol, phénol, chlorure de sodium, acétate de zinc, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables

## 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable (FlexPen)

5 x 3 ml

## 5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Les aiguilles ne sont pas incluses
Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée

## 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

## 7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore
Réservé à l'utilisation par un seul patient
Ne pas prélever la solution du stylo

## 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après la première utilisation : à utiliser dans les 4 semaines

## 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
Ne pas congeler

Après la première utilisation : peut être conservé au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver le capuchon sur le stylo à l'abri de la lumière

## 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille de manière sécuritaire après chaque injection

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/12/806/009 5 stylos de 3 ml

## 13. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ryzodeg FlexPen 100

## 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

## 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU STYLO (Stylo prérempli 100 unités/ml (FlexPen))**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Ryzodeg FlexPen 100 unités/ml, solution injectable
70 % d'insuline dégludec / 30 % d'insuline asparte

## 2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie SC

## 3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

## 4. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

## 6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**EMBALLAGE EXTÉRIEUR (Cartouche 100 unités/ml (Penfill))**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Ryzodeg Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche
70 % d'insuline dégludec / 30 % d'insuline asparte

## 2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

Une cartouche contient 300 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans une solution de 3 ml
1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans un rapport 70 / 30
(équivalent à 2,56 mg d'insuline dégludec et 1,05 mg d'insuline asparte)

## 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Glycérol, métacrésol, phénol, chlorure de sodium, acétate de zinc, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et eau pour préparations injectables

## 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable (Penfill)

5 cartouches de 3 ml
10 cartouches de 3 ml

## 5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation
Voie sous-cutanée

## 6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

## 7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

À utiliser uniquement si la solution est limpide et incolore
Réservé à l'utilisation par un seul patient

## 8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Après la première utilisation : à utiliser dans les 4 semaines

## 9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C)
Ne pas congeler

Après la première utilisation : ne pas mettre au réfrigérateur. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C. Conserver la cartouche dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière

## 10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

## 11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

## 13. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

## 15. INDICATIONS D'UTILISATION

## 16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Ryzodeg cartouche 100

## 17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

## 18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE (Cartouche 100 unités/ml (Penfill))**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Ryzodeg Penfill 100 unités/ml, solution injectable
70 % d'insuline dégludec / 30 % d'insuline asparte

## 2. MODE D'ADMINISTRATION

Voie SC

## 3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

## 4. NUMÉRO DU LOT

Lot

## 5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

## 6. AUTRES

Novo Nordisk A/S

## B. NOTICE

**Notice : Information du patient**

**Ryzodeg FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli**
70 % d'insuline dégludec / 30 % d'insuline asparte

**Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**
– Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
– Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
– Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
– Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ?**
1. Qu'est-ce que Ryzodeg et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ryzodeg ?
3. Comment utiliser Ryzodeg ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ryzodeg ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

## 1. Qu'est-ce que Ryzodeg et dans quel cas est-il utilisé ?

Ryzodeg est utilisé pour traiter le diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 2 ans. Il aide votre corps à réduire votre taux de sucre dans le sang.

Ce médicament contient deux types d'insulines :
• Une insuline basale, appelée insuline dégludec, elle a un effet de longue durée sur la diminution du taux de sucre dans le sang.
• Une insuline d'action rapide, appelée insuline asparte, elle diminue le taux de sucre dans le sang peu après l'injection.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ryzodeg ?

**N'utilisez jamais Ryzodeg**
• si vous êtes allergique à l'insuline dégludec, à l'insuline asparte ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

**Avertissements et précautions**
Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Ryzodeg.
Veuillez particulièrement faire attention en cas de :

• Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) – si votre taux de sucre dans le sang est trop bas, suivez les conseils sur un faible taux de sucre dans le sang à la rubrique 4.
• Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) – si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé, suivez les conseils sur un taux élevé de sucre dans le sang à la rubrique 4.
• En remplacement d'autres médicaments – si vous changez de type, de marque ou de fabricant d'insuline, votre dose d'insuline peut être modifiée. Adressez-vous à votre médecin.
• Utilisation de la pioglitazone avec de l'insuline, voir « Pioglitazone » ci-dessous.
• Troubles au niveau des yeux – une amélioration rapide de l'équilibre du taux de sucre dans le sang peut entraîner une aggravation temporaire des troubles diabétiques au niveau des yeux. Si vous avez des problèmes au niveau des yeux, adressez-vous à votre médecin.

- Assurez-vous d'utiliser le bon type d'insuline – vérifiez toujours l'étiquette de l'insuline avant chaque injection pour éviter la confusion accidentelle de Ryzodeg avec les autres insulines.

Si vous êtes malvoyant, reportez-vous à la rubrique 3.

**Modifications cutanées au site d'injection**
Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir les modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaississement, un amincissement ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaississement (voir rubrique 3 « Comment utiliser Ryzodeg ? »). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

**Enfants et adolescents**
Ryzodeg peut être utilisé chez les adolescents et les enfants présentant un diabète à partir de l'âge de 2 ans. Ryzodeg doit être utilisé avec précaution chez les enfants de 2 à 5 ans. Le risque d'un très faible taux de sucre dans le sang peut être augmenté dans cette tranche d'âge. Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants de moins de 2 ans.

**Autres médicaments et Ryzodeg**
Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang, il se peut donc que votre dose d'insuline doive être modifiée.

Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez :
- d'autres médicaments pour le traitement du diabète (par voie orale ou en injection)
- des sulfamides, contre les infections
- des stéroïdes anabolisants, tels que la testostérone
- des bêtabloquants, contre l'hypertension artérielle. Il peut alors être plus difficile de reconnaître les signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas (voir rubrique 4 « Signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas »)
- de l'acide acétylsalicylique (et autres salicylés), contre la douleur et une légère fièvre
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), contre la dépression
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), contre certains problèmes cardiaques ou l'hypertension artérielle.

Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez :
- du danazol, contre l'endométriose
- des contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- des hormones thyroïdiennes, en cas de problèmes thyroïdiens
- de l'hormone de croissance, en cas de déficit en hormone de croissance
- des glucocorticoïdes, tels que la « cortisone », contre l'inflammation
- des sympathomimétiques, tels que l'épinéphrine (adrénaline), le salbutamol ou la terbutaline, contre l'asthme
- des thiazidiques, contre l'hypertension artérielle ou si votre corps garde trop d'eau (rétention hydrique).

Octréotide et lanréotide : utilisés pour traiter une affection rare au cours de laquelle l'hormone de croissance est en excès (acromégalie). Ils peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone : antidiabétique oral utilisé pour traiter le diabète de type 2. Certains patients diabétiques de type 2 ancien, présentant des maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin immédiatement si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si l'une de ces situations s'applique à vous (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

**Ryzodeg avec de l'alcool**
Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer. Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Vous devez donc contrôler votre taux de sucre dans le sang plus souvent que d'habitude.

**Grossesse et allaitement**
Les effets de Ryzodeg sur le bébé au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement ne sont pas connus. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Le contrôle attentif de votre diabète est nécessaire pendant la grossesse. Pour la santé de votre bébé, il est particulièrement important d'éviter un taux de sucre trop bas dans le sang (hypoglycémie).

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**
Un taux de sucre dans le sang trop bas ou trop élevé peut affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines. Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas ou trop élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées. Ceci peut représenter un danger pour vous ou pour les autres. Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule si :
- vous avez souvent un taux de sucre trop bas dans le sang
- vous avez des difficultés à reconnaître quand votre taux de sucre dans le sang est trop bas.

**Information importante concernant certains composants de Ryzodeg**
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose. Ryzodeg est essentiellement « sans sodium ».

## 3. Comment utiliser Ryzodeg

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Si vous êtes aveugle ou malvoyant et n'êtes pas en mesure de lire le compteur de dose sur le stylo, n'utilisez pas ce stylo sans assistance. Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l'utilisation du stylo prérempli FlexTouch.

Le stylo prérempli peut délivrer une dose de 1 à 80 unités en une injection par paliers de 1 unité.

**Votre médecin et vous-même déciderez ensemble :**
- de la dose de Ryzodeg dont vous aurez besoin chaque jour et à quel(s) repas
- à quel moment vous devrez contrôler votre taux de sucre dans le sang et si votre dose devra être augmentée ou diminuée.

**Flexibilité de l'horaire d'administration**
- Suivez toujours les recommandations de votre médecin en ce qui concerne la dose.
- Ryzodeg peut être administré une ou deux fois par jour.

- Utilisation avec un repas copieux, vous pouvez changer l'heure de l'administration de Ryzodeg pourvu qu'il soit administré avec le(s) repas le(s) plus copieux.
- Si vous souhaitez modifier votre régime alimentaire habituel, parlez-en d'abord à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère car un changement dans le régime alimentaire peut modifier vos besoins en insuline.

En fonction de votre taux de sucre dans le sang, votre médecin peut changer votre dose.

Si vous prenez d'autres médicaments, demandez à votre médecin s'il faut ajuster votre traitement.

**Utilisation chez les sujets âgés (≥ 65 ans)**
Ryzodeg peut être utilisé chez les sujets âgés, mais il pourra être nécessaire de contrôler plus souvent votre taux de sucre dans le sang. Discutez des changements de votre dose avec votre médecin.

**Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie**
Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie, il pourra être nécessaire de contrôler plus souvent votre taux de sucre dans le sang. Discutez des changements de dose avec votre médecin.

**Injection de votre médicament**
Avant d'utiliser Ryzodeg pour la première fois, votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment utiliser le stylo prérempli.
- Vérifiez le nom et la concentration sur l'étiquette du stylo pour vous assurer qu'il s'agit bien de Ryzodeg 100 unités/ml.

**N'utilisez jamais Ryzodeg**
- dans une pompe à perfusion d'insuline.
- si le stylo est endommagé ou n'a pas été conservé correctement (voir rubrique 5 « Comment conserver Ryzodeg ? »).
- si l'insuline n'apparaît pas limpide et incolore.

**Comment injecter**
- Ryzodeg doit être administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou dans un muscle.
- Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont le ventre (abdomen), le haut du bras ou le dessus de la cuisse.
- Changez tous les jours de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez afin de réduire le risque de développer des épaississements ou des amincissements de la peau (voir rubrique 4).
- Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. La réutilisation des aiguilles peut augmenter le risque d'obstruction des aiguilles et conduire à une erreur de dose. Jetez l'aiguille de manière sécuritaire après chaque utilisation.
- N'utilisez pas une seringue pour prélever la solution du stylo afin d'éviter des erreurs de dose et un surdosage potentiel.

Les instructions détaillées d'utilisation figurent au verso de cette notice.

**Si vous avez utilisé plus de Ryzodeg que vous n'auriez dû**
Si vous utilisez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie), voir les conseils de la rubrique 4 « Taux de sucre trop bas dans le sang ».

**Si vous oubliez d'utiliser Ryzodeg**
Si vous oubliez de faire une injection, injectez la dose oubliée avec votre repas copieux suivant du même jour, puis reprenez votre schéma posologique habituel. N'injectez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

**Si vous arrêtez d'utiliser Ryzodeg**
N'arrêtez pas d'utiliser votre insuline sans en avoir parlé à votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser

votre insuline, cela peut entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang et une acidocétose (une pathologie où il y a trop d'acide dans le sang), voir les conseils de la rubrique 4 « Taux de sucre trop élevé dans le sang ».

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Une hypoglycémie (taux de sucre trop bas dans le sang) peut survenir très fréquemment lors d'un traitement par insuline (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10). Ceci peut être très grave. Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas, vous pouvez perdre connaissance. Une hypoglycémie grave peut entraîner des lésions cérébrales et peut menacer le pronostic vital. Si vous ressentez les symptômes d'un faible taux de sucre dans le sang, prenez des mesures pour augmenter immédiatement votre taux de sucre dans le sang. Voir les conseils « Taux de sucre dans le sang trop bas » ci-dessous.

Si vous faites une réaction allergique grave (rarement observée) à l'insuline ou à l'un des composants de Ryzodeg, arrêtez d'utiliser ce médicament et consultez immédiatement un médecin. Les signes d'une réaction allergique grave sont :
- les réactions locales s'étendent à d'autres parties de votre corps
- vous ne vous sentez soudainement pas bien et vous transpirez
- vous commencez à être malade (vomissements)
- vous avez des difficultés à respirer
- vous avez un rythme cardiaque rapide ou vous avez des vertiges.

Les autres effets indésirables sont :

**Fréquent** *(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)*
Réactions locales : des réactions locales à l'endroit où vous faites l'injection peuvent se produire. Les signes peuvent être les suivants : douleur, rougeur, urticaire, gonflement et démangeaisons. Généralement, les réactions disparaissent après quelques jours. Si elles ne disparaissent pas après quelques semaines, consultez votre médecin. Si les réactions deviennent graves, arrêtez d'utiliser Ryzodeg et consultez immédiatement un médecin. Pour plus d'informations, voir « réaction allergique grave » ci-dessus.

**Peu fréquent** *(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)*
Gonflement autour de vos articulations : au début de votre traitement par ce médicament, votre organisme peut retenir trop d'eau. Ceci provoque un gonflement autour de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement.

**Rare** *(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)*
Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques, telles que de l'urticaire, un gonflement de la langue et des lèvres, de la diarrhée, des nausées, de la fatigue et des démangeaisons.

**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur les données disponibles)
Modifications cutanées au site d'injection : Si vous injectez de l'insuline au même endroit, le tissu adipeux peut soit s'amincir (lipoatrophie), soit s'épaissir (lipohypertrophie). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaississement. Changez de site d'injection à chaque injection pour éviter de telles modifications cutanées.

**Effets généraux du traitement du diabète**
- Taux de sucre trop bas dans le sang (hypoglycémie)

**Un taux de sucre trop bas dans le sang peut arriver si :**
vous buvez de l'alcool ; vous utilisez trop d'insuline ; vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ; vous mangez trop peu ou vous sautez un repas.

**Signes annonciateurs d'un taux de sucre trop bas dans le sang – ils peuvent apparaître soudainement :**
Maux de tête ; difficulté d'élocution ; rythme cardiaque rapide ; sueurs froides, pâleur et froideur de la peau ; nausées, sensation de faim excessive ; tremblement ou sentiment de nervosité ou d'anxiété ; sensation de fatigue, faiblesse et somnolence inhabituelles ; confusion, difficultés de concentration ; modifications transitoires de votre vue.

**Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas**
- Avalez des comprimés de glucose ou un autre aliment riche en sucre, comme des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit (vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre, si nécessaire).
- Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez mesurer votre taux de sucre dans le sang plus d'une fois, puisqu'avec toutes les insulines basales, la récupération d'un taux de sucre trop bas dans le sang peut être retardée.
- Attendez que les signes d'un taux de sucre trop bas dans le sang aient disparu ou que votre taux de sucre dans le sang se soit stabilisé. Puis continuez votre insuline comme d'habitude.

**Ce que les autres doivent faire si vous vous évanouissez**
Dites à toutes les personnes avec lesquelles vous passez du temps que vous êtes diabétique. Dites-leur ce qui pourrait se passer lorsque votre taux de sucre dans le sang est trop bas, comme le risque d'évanouissement.

Dites-leur que, si vous vous évanouissez, elles doivent :
- vous allonger sur le côté
- appeler immédiatement un médecin
- elles **ne** doivent **rien** vous donner à manger **ni** à boire car cela pourrait vous étouffer.

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si vous recevez du glucagon. Seule une personne ayant appris à le faire peut vous faire cette injection.
- Si on vous administre du glucagon, vous devrez aussi absorber du sucre ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance.
- Si vous ne répondez pas à un traitement de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.
- S'il n'est pas traité, un taux de sucre dans le sang trop bas sévère peut causer des lésions cérébrales. Celles-ci peuvent être temporaires ou permanentes. Le taux de sucre dans le sang trop bas sévère peut même conduire au décès.

**Adressez-vous à votre médecin si :**
- votre taux de sucre dans le sang a été si bas que vous avez perdu connaissance
- vous avez utilisé du glucagon
- vous avez eu récemment plusieurs fois un taux de sucre trop bas dans le sang.

Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

- Taux de sucre trop élevé dans le sang (hyperglycémie)

**Un taux de sucre trop élevé dans le sang peut arriver si :**
vous mangez plus que d'habitude ou faites moins d'efforts physiques que d'habitude ; vous buvez de l'alcool ; vous avez une infection ou de la fièvre ; vous n'avez pas injecté suffisamment d'insuline ; vous prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins ; vous avez oublié de prendre votre insuline ou vous avez arrêté de prendre de l'insuline sans en parler à votre médecin.

**Signes annonciateurs d'un taux de sucre trop élevé dans le sang – ils apparaissent habituellement de façon progressive :**
Sécheresse et rougeur de la peau ; somnolence ou fatigue ; sécheresse de la bouche, odeur fruitée (acétonique) de l'haleine ; envie plus fréquente d'uriner, sensation de soif ; perte d'appétit, malaise ou sensation de malaise (nausées ou vomissements).
Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose. Il s'agit d'une accumulation d'acide dans le sang parce que l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre. En absence de traitement, l'acidocétose peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

**Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé**
- Contrôlez votre taux de sucre dans le sang.
- Recherchez la présence de corps cétoniques dans vos urines.
- Appelez immédiatement un médecin.

**Déclaration des effets secondaires**
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Ryzodeg

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur l'emballage extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

**Avant la première utilisation**
À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.

**Après la première utilisation ou gardé sur soi en réserve**
Vous pouvez garder votre stylo prérempli Ryzodeg (FlexTouch) sur vous et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pour une durée maximale de 4 semaines.

Conservez toujours le capuchon sur le stylo quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

**Ce que contient Ryzodeg**
- Les substances actives sont l'insuline dégludec et l'insuline asparte. Chaque ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans un rapport de 70 / 30 (équivalent à 2,56 mg d'insuline dégludec et 1,05 mg d'insuline asparte). Chaque stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans 3 ml de solution.
- Les autres composants sont le glycérol, le métacrésol, le phénol, le chlorure de sodium, l'acétate de zinc, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

**Qu’est-ce que Ryzodeg et contenu de l’emballage extérieur**
Ryzodeg se présente sous la forme d’une solution injectable limpide et incolore en stylo prérempli (300 unités pour 3 ml).

Boîtes de 1 (avec ou sans aiguilles), 5 (sans aiguilles) et emballage multiple de 10 (2 boîtes de 5) (sans aiguilles) stylos prérempli de 3 ml.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché**
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danemark

**Fabricant**
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d’Orléans
28000 Chartres
France

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

**Instructions d’utilisation de Ryzodeg FlexTouch 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli**

**Veuillez lire attentivement ces instructions avant d’utiliser votre stylo prérempli FlexTouch.**
Si vous ne suivez pas attentivement ces instructions, vous risquez de ne pas recevoir assez ou de recevoir trop d’insuline, pouvant entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

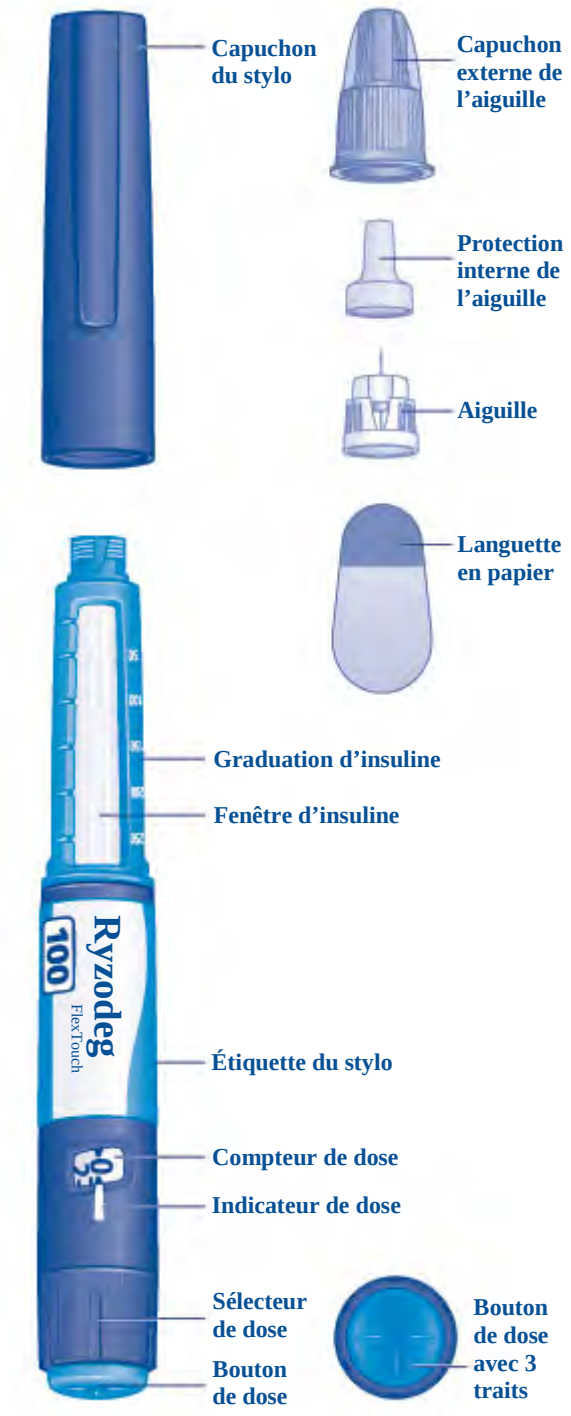
**N’utilisez pas le stylo si vous n’avez pas eu une formation adéquate** donnée par votre médecin ou votre infirmier/ère.
Commencez par vérifier votre stylo pour **vous assurer qu’il contient Ryzodeg 100 unités/ml**, puis regardez les illustrations ci-dessous pour apprendre à connaître les différentes parties de votre stylo et de l’aiguille.

**Si vous êtes aveugle ou malvoyant et si vous ne pouvez pas lire le compteur de dose du stylo, n’utilisez pas ce stylo sans assistance.** Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l’utilisation du stylo prérempli FlexTouch.

Votre stylo est un stylo sélecteur de dose prérempli d’insuline contenant 300 unités d’insuline. Il vous permet de sélectionner un **maximum de 80 unités par dose, par paliers de 1 unité.** Votre stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoTwist ou NovoFine à usage unique d’une longueur maximale de 8 mm.

**Information importante**
Accordez une attention particulière à ces instructions car elles sont importantes pour une utilisation correcte du stylo.

**Stylo prérempli Ryzodeg et aiguille (exemple) (FlexTouch)**

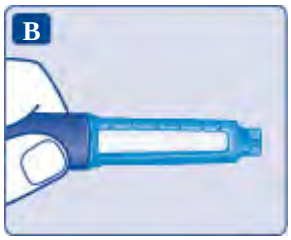



## 1 Préparation de votre stylo

- **Contrôlez le nom et la concentration sur l'étiquette** de votre stylo pour vous assurer qu'il contient Ryzodeg 100 unités/ml. Ceci est particulièrement important si vous utilisez plus d'un type d'insuline. Si vous ne prenez pas le bon type d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas.

- **Retirez le capuchon du stylo.**

- **Vérifiez que l’insuline présente dans votre stylo est limpide** et incolore.
  Regardez à travers la fenêtre d’insuline. Si l’insuline paraît trouble, n’utilisez pas le stylo.




- **Prenez une aiguille neuve** et retirez la languette en papier.

- **Insérez l’aiguille de manière bien droite sur le stylo. Tournez jusqu’à ce qu’elle soit solidement fixée.**

- **Retirez le capuchon externe de l’aiguille et conservez-le pour plus tard.** Vous en aurez besoin après l’injection pour retirer correctement l’aiguille du stylo.

- **Retirez la protection interne de l’aiguille et jetez-la.** Si vous essayez de la remettre, vous

risquez de vous piquer accidentellement avec l’aiguille.

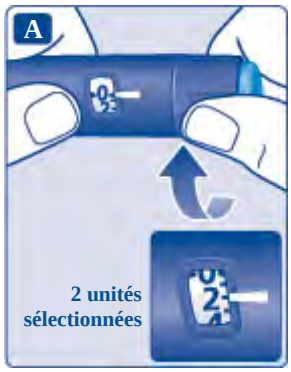
Une goutte d’insuline peut apparaître au bout de l’aiguille. Ceci est normal, mais vous devez quand même vérifier l’écoulement de l’insuline.

⚠ **Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection.**
Ceci réduit le risque de contamination, d’infection, de fuite d’insuline, d’obstruction des aiguilles et de dose incorrecte.

⚠ **N’utilisez jamais une aiguille pliée ou endommagée.**

**2 Vérification de l’écoulement de l’insuline**

- **Vérifiez toujours l’écoulement de l’insuline avant d’injecter. Ceci vous permet de vous assurer que vous recevez la totalité de votre dose d’insuline.**
- Tournez le sélecteur de dose afin de **sélectionner 2 unités. Vérifiez que le compteur de dose affiche le chiffre 2.**




- Maintenez le stylo avec l’aiguille pointée vers le haut.
**Tapotez doucement le haut du stylo** plusieurs fois afin de laisser remonter les éventuelles bulles d’air vers le haut.

- **Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé** jusqu’à ce que le compteur de dose revienne à 0.
Le chiffre 0 doit s’aligner en face de l’indicateur de dose.
Une goutte d’insuline doit apparaître au bout de l’aiguille.

Une petite bulle d'air peut rester au bout de l'aiguille, mais elle ne sera pas injectée.

**Si aucune goutte n'apparaît,** répétez les étapes 2**A** à 2**C** jusqu'à 6 fois. S'il n'y a toujours pas de goutte, changez l'aiguille et répétez à nouveau les étapes 2**A** à 2**C**.

**Si vous ne voyez toujours pas de goutte d'insuline,** jetez le stylo et utilisez un nouveau stylo.

⚠ **Assurez-vous toujours qu'une goutte apparaît** au bout de l'aiguille avant de réaliser votre injection. Ceci permet de s'assurer de l'écoulement de l'insuline.
Si aucune goutte n'apparaît, vous **n'**injecterez **pas** d'insuline, même si le compteur de dose bouge. Cela peut indiquer que l'aiguille est bouchée ou endommagée.

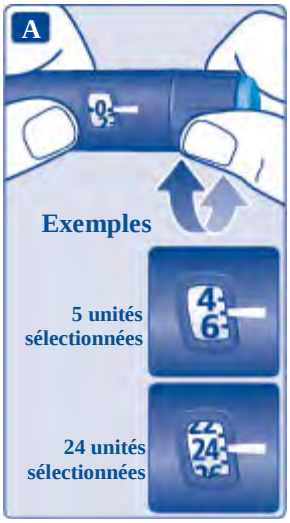
⚠ **Il est important de toujours contrôler l'écoulement avant de réaliser l'injection.** Si vous ne contrôlez pas l'écoulement, vous risquez de ne pas recevoir assez d'insuline ou de ne pas en recevoir du tout. Cela peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé.

**3 Sélection de votre dose**

- **Avant de commencer, assurez-vous que le compteur de dose indique le chiffre 0.**
  Le chiffre 0 doit s'aligner en face de l'indicateur de dose.
- **Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner la dose dont vous avez besoin,** selon les consignes de votre médecin ou votre infirmier/ère.

Si vous n'avez pas sélectionné la bonne dose, vous pouvez tourner le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre pour sélectionner la dose correcte.

Le stylo vous permet de sélectionner jusqu'à 80 unités maximum.



Le sélecteur de dose modifie le nombre d’unités. Seuls le compteur de dose et l’indicateur de dose montreront le nombre d’unités que vous sélectionnez par dose.

Vous pouvez sélectionner jusqu’à 80 unités par dose. Si votre stylo contient moins de 80 unités, le compteur de dose se bloque au nombre d’unités restantes.

Le sélecteur de dose émet des clics différents lorsque vous le tournez dans un sens ou dans l’autre, ou lorsque vous dépassez le nombre d’unités restantes. Ne comptez pas les clics du stylo.

⚠ **Avant d’injecter l’insuline, utilisez toujours le compteur de dose et l’indicateur de dose pour voir le nombre d’unités sélectionné.**
Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous n’avez pas sélectionné et injecté la bonne dose, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas.
N’utilisez pas la graduation d’insuline car elle ne donne qu’une indication approximative de la quantité d’insuline qui reste dans votre stylo.

**4 Injection de votre dose**

- **Insérez l’aiguille dans votre peau** comme votre médecin ou votre infirmier/ère vous l’a montré.

- **Assurez-vous que vous pouvez voir le compteur de dose.**
Ne touchez pas le compteur de dose avec vos doigts. Cela pourrait interrompre l’injection.

- **Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé jusqu’à ce que le compteur de dose revienne à 0.**
Le chiffre 0 doit s’aligner en face de l’indicateur de dose.
Vous pourrez alors entendre ou sentir un clic.

- **Maintenez l’aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes** pour vous assurer de recevoir la totalité de votre dose.

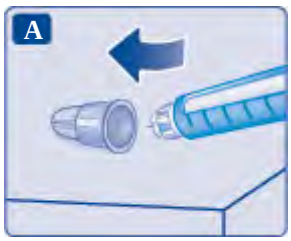
- **Retirez l’aiguille et le stylo de votre peau en tirant verticalement.**
Si du sang apparaît au niveau du site d’injection, appuyez légèrement avec un tampon de coton. Ne frottez pas la zone.

Vous pourrez éventuellement voir une goutte d'insuline au bout de l'aiguille après l'injection. Ceci est normal et n'affecte pas votre dose.

⚠ **Pour savoir combien d'unités vous injectez, regardez toujours le compteur de dose.**
Le compteur de dose indiquera le nombre exact d'unités. Ne comptez pas les clics du stylo. Appuyez sur le bouton de dose et maintenez-le enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à 0 après l'injection. Si le compteur de dose s'arrête avant de revenir à 0, la dose n'a pas été totalement délivrée, ce qui peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé.

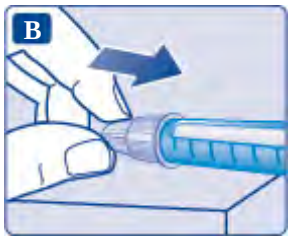
**5 Après votre injection**

- **Placez l'extrémité de l'aiguille à l'intérieur du capuchon externe de l'aiguille,** sur une surface plane, sans toucher l'aiguille ni le capuchon externe de l'aiguille.

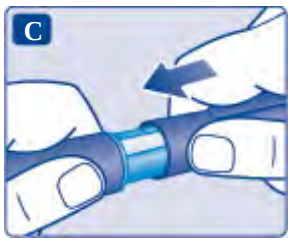



- Lorsque l'aiguille est recouverte, **emboîtez complètement et avec précaution le capuchon externe de l'aiguille.**

- **Dévissez l'aiguille** et jetez-la avec précaution.




- **Remettez le capuchon sur** votre stylo après chaque utilisation pour protéger l'insuline de la lumière.




**Jetez toujours l'aiguille après chaque injection** dans un conteneur pour objets tranchants**.** Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dose incorrecte. Si l'aiguille est bouchée, vous **n'**injecterez **pas** d'insuline du tout.

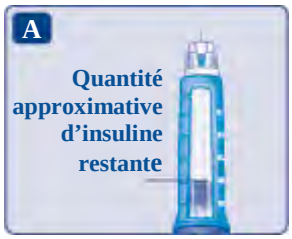
Lorsque le stylo est vide, jetez-le **sans** aiguille, selon les instructions de votre médecin, de votre infirmier/ère, de votre pharmacien ou des autorités locales. Ne jetez pas l'aiguille usagée avec les ordures ménagères.

⚠ **N'essayez jamais de remettre la protection interne de l'aiguille une fois que vous l'avez retirée de l'aiguille.** Vous risqueriez de vous piquer.

⚠ **Retirez toujours l'aiguille après chaque** injection et conservez votre stylo sans l'aiguille attachée. Ceci réduit le risque de contamination, d'infection, de fuite d'insuline, d'obstruction des aiguilles et de dose incorrecte.

**6 Quelle quantité d'insuline reste-t-il ?**

- La **graduation d'insuline** vous donne une indication **approximative** de la quantité d'insuline qui reste dans votre stylo.




- **Pour voir précisément combien il reste d'insuline,** utilisez le compteur de dose :
  Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que **le compteur de dose se bloque**.
  S'il indique 80, il reste **au moins 80** unités dans votre stylo.
  S'il indique **moins que 80,** le chiffre indiqué est le nombre d'unités qui reste dans votre stylo.

- Tournez le sélecteur de dose dans l'autre sens jusqu'à ce que le compteur de dose indique le chiffre 0.

- Si vous avez besoin de plus d'insuline que le nombre d'unités qui reste dans votre stylo, vous pouvez diviser votre dose en utilisant deux stylos.

⚠ **Soyez très vigilant pour calculer correctement si vous divisez votre dose.** En cas de doute, prenez toute la dose à partir d'un nouveau stylo. Si vous ne divisez pas la dose correctement, vous risquez d'injecter trop peu ou trop d'insuline, ce qui peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

⚠ **Informations supplémentaires importantes**

- **Ayez toujours votre stylo avec vous.**

- **Ayez toujours avec vous un stylo de rechange et des aiguilles neuves** au cas où vous perdriez

ou endommageriez votre stylo ou l'aiguille.

- Tenez toujours votre stylo et vos aiguilles **hors de la vue et de la portée d'autres personnes,** en particulier des enfants.

- **Ne partagez jamais** votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes. Cela pourrait entraîner des infections croisées.

- **Ne partagez jamais** votre stylo avec d'autres personnes. Votre médicament pourrait être néfaste pour leur santé.

- Le personnel soignant doit **être très attentif lors de la manipulation des aiguilles usagées** afin de réduire le risque de blessure avec l'aiguille et le risque d'infection croisée.

**Entretien de votre stylo**

Prenez soin de votre stylo. Un manque de soin ou une mauvaise utilisation peut entraîner une dose incorrecte, ce qui pourrait provoquer un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

- **Ne laissez pas le stylo dans une voiture** ou un autre endroit où il pourrait faire trop chaud ou trop froid.

- **N'exposez pas votre stylo à la poussière, à la saleté ou à un liquide.**

- **Ne lavez pas votre stylo, ne le trempez pas et ne le graissez pas.** Vous pouvez, si nécessaire, le nettoyer à l'aide d'un chiffon imbibé de détergent doux.

- **Ne laissez pas tomber votre stylo** et ne le heurtez pas contre des surfaces dures.
  Si vous le laissez tomber ou si vous avez l'impression qu'il y a un problème, mettez une aiguille neuve et vérifiez l'écoulement de l'insuline avant de réaliser l'injection.

- **N'essayez pas de remplir votre stylo.** Une fois qu'il est vide, il doit être jeté.

- **N'essayez pas de réparer votre stylo** ou de le démonter.

**Notice : Information du patient**

**Ryzodeg FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli**
70 % d'insuline dégludec / 30 % d'insuline asparte

**Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**
– Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
– Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
– Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
– Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ?**
1. Qu'est-ce que Ryzodeg et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ryzodeg ?
3. Comment utiliser Ryzodeg ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ryzodeg ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

## 1. Qu'est-ce que Ryzodeg et dans quel cas est-il utilisé ?

Ryzodeg est utilisé pour traiter le diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 2 ans. Il aide votre corps à réduire votre taux de sucre dans le sang.

Ce médicament contient deux types d'insulines :
• Une insuline basale, appelée insuline dégludec, elle a un effet de longue durée sur la diminution du taux de sucre dans le sang.
• Une insuline d'action rapide, appelée insuline asparte, elle diminue le taux de sucre dans le sang peu après l'injection.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ryzodeg ?

**N'utilisez jamais Ryzodeg**
• si vous êtes allergique à l'insuline dégludec, à l'insuline asparte ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

**Avertissements et précautions**
Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Ryzodeg.
Veuillez particulièrement faire attention en cas de :

• Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) – si votre taux de sucre dans le sang est trop bas, suivez les conseils sur un faible taux de sucre dans le sang à la rubrique 4.
• Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) – si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé, suivez les conseils sur un taux élevé de sucre dans le sang à la rubrique 4.
• En remplacement d'autres médicaments – si vous changez de type, de marque ou de fabricant d'insuline, votre dose d'insuline peut être modifiée. Adressez-vous à votre médecin.
• Utilisation de la pioglitazone avec de l'insuline, voir « Pioglitazone » ci-dessous.
• Troubles au niveau des yeux – une amélioration rapide de l'équilibre du taux de sucre dans le sang peut entraîner une aggravation temporaire des troubles diabétiques au niveau des yeux. Si vous avez des problèmes au niveau des yeux, adressez-vous à votre médecin.

- Assurez-vous d'utiliser le bon type d'insuline – vérifiez toujours l'étiquette de l'insuline avant chaque injection pour éviter la confusion accidentelle de Ryzodeg avec les autres insulines.

Si vous êtes malvoyant, reportez-vous à la rubrique 3.

**Modifications cutanées au site d'injection**
Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir les modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaississement, un amincissement ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaississement (voir rubrique 3 « Comment utiliser Ryzodeg ? »). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

**Enfants et adolescents**
Ryzodeg peut être utilisé chez les adolescents et les enfants présentant un diabète à partir de l'âge de 2 ans. Ryzodeg doit être utilisé avec précaution chez les enfants de 2 à 5 ans. Le risque d'un très faible taux de sucre dans le sang peut être augmenté dans cette tranche d'âge. Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants de moins de 2 ans.

**Autres médicaments et Ryzodeg**
Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang, il se peut donc que votre dose d'insuline doive être modifiée.

Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez :
- d'autres médicaments pour le traitement du diabète (par voie orale ou en injection)
- des sulfamides, contre les infections
- des stéroïdes anabolisants, tels que la testostérone
- des bêtabloquants, contre l'hypertension artérielle. Il peut alors être plus difficile de reconnaître les signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas (voir rubrique 4 « Signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas »)
- de l'acide acétylsalicylique (et autres salicylés), contre la douleur et une légère fièvre
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), contre la dépression
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), contre certains problèmes cardiaques ou l'hypertension artérielle.

Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez :
- du danazol, contre l'endométriose
- des contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- des hormones thyroïdiennes, en cas de problèmes thyroïdiens
- de l'hormone de croissance, en cas de déficit en hormone de croissance
- des glucocorticoïdes, tels que la « cortisone », contre l'inflammation
- des sympathomimétiques, tels que l'épinéphrine (adrénaline), le salbutamol ou la terbutaline, contre l'asthme
- des thiazidiques, contre l'hypertension artérielle ou si votre corps garde trop d'eau (rétention hydrique).

Octréotide et lanréotide : utilisés pour traiter une affection rare au cours de laquelle l'hormone de croissance est en excès (acromégalie). Ils peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone : antidiabétique oral utilisé pour traiter le diabète de type 2. Certains patients diabétiques de type 2 ancien, présentant des maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin immédiatement si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si l'une de ces situations s'applique à vous (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

**Ryzodeg avec de l'alcool**
Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer. Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Vous devez donc contrôler votre taux de sucre dans le sang plus souvent que d'habitude.

**Grossesse et allaitement**
Les effets de Ryzodeg sur le bébé au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement ne sont pas connus. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Le contrôle attentif de votre diabète est nécessaire pendant la grossesse. Pour la santé de votre bébé, il est particulièrement important d'éviter un taux de sucre trop bas dans le sang (hypoglycémie).

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**
Un taux de sucre dans le sang trop bas ou trop élevé peut affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines. Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas ou trop élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées. Ceci peut représenter un danger pour vous ou pour les autres. Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule si :
- vous avez souvent un taux de sucre trop bas dans le sang
- vous avez des difficultés à reconnaître quand votre taux de sucre dans le sang est trop bas.

**Information importante concernant certains composants de Ryzodeg**
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose. Ryzodeg est essentiellement « sans sodium ».

## 3. Comment utiliser Ryzodeg

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Si vous êtes aveugle ou malvoyant et n'êtes pas en mesure de lire le compteur de dose sur le stylo, n'utilisez pas ce stylo sans assistance. Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l'utilisation du stylo prérempli FlexPen.

Le stylo prérempli peut délivrer une dose de 1 à 60 unités en une injection par paliers de 1 unité.

**Votre médecin et vous-même déciderez ensemble :**
- de la dose de Ryzodeg dont vous aurez besoin chaque jour et à quel(s) repas
- à quel moment vous devrez contrôler votre taux de sucre dans le sang et si votre dose devra être augmentée ou diminuée.

**Flexibilité de l'horaire d'administration**
- Suivez toujours les recommandations de votre médecin en ce qui concerne la dose.
- Ryzodeg peut être administré une ou deux fois par jour.

- Utilisation avec un repas copieux, vous pouvez changer l'heure de l'administration de Ryzodeg pourvu qu'il soit administré avec le(s) repas le(s) plus copieux.
- Si vous souhaitez modifier votre régime alimentaire habituel, parlez-en d'abord à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère car un changement dans le régime alimentaire peut modifier vos besoins en insuline.

En fonction de votre taux de sucre dans le sang, votre médecin peut changer votre dose.

Si vous prenez d'autres médicaments, demandez à votre médecin s'il faut ajuster votre traitement.

**Utilisation chez les sujets âgés (≥ 65 ans)**
Ryzodeg peut être utilisé chez les sujets âgés, mais il pourra être nécessaire de contrôler plus souvent votre taux de sucre dans le sang. Discutez des changements de votre dose avec votre médecin.

**Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie**
Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie, il pourra être nécessaire de contrôler plus souvent votre taux de sucre dans le sang. Discutez des changements de dose avec votre médecin.

**Injection de votre médicament**
Avant d'utiliser Ryzodeg pour la première fois, votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment utiliser le stylo prérempli.
- Vérifiez le nom et la concentration sur l'étiquette du stylo pour vous assurer qu'il s'agit bien de Ryzodeg 100 unités/ml.

**N'utilisez jamais Ryzodeg**
- dans une pompe à perfusion d'insuline.
- si le stylo est endommagé ou n'a pas été conservé correctement (voir rubrique 5 « Comment conserver Ryzodeg ? »).
- si l'insuline n'apparaît pas limpide et incolore.

**Comment injecter**
- Ryzodeg doit être administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou dans un muscle.
- Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont le ventre (abdomen), le haut du bras ou le dessus de la cuisse.
- Changez tous les jours de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez afin de réduire le risque de développer des épaississements ou des amincissements de la peau (voir rubrique 4).
- Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. La réutilisation des aiguilles peut augmenter le risque d'obstruction des aiguilles et conduire à une erreur de dose. Jetez l'aiguille de manière sécuritaire après chaque utilisation.
- N'utilisez pas une seringue pour prélever la solution du stylo afin d'éviter des erreurs de dose et un surdosage potentiel.

Les instructions détaillées d'utilisation figurent au verso de cette notice.

**Si vous avez utilisé plus de Ryzodeg que vous n'auriez dû**
Si vous utilisez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie), voir les conseils de la rubrique 4 « Taux de sucre trop bas dans le sang ».

**Si vous oubliez d'utiliser Ryzodeg**
Si vous oubliez de faire une injection, injectez la dose oubliée avec votre repas copieux suivant du même jour, puis reprenez votre schéma posologique habituel. N'injectez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

**Si vous arrêtez d'utiliser Ryzodeg**
N'arrêtez pas d'utiliser votre insuline sans en avoir parlé à votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser

votre insuline, cela peut entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang et une acidocétose (une pathologie où il y a trop d'acide dans le sang), voir les conseils de la rubrique 4 « Taux de sucre trop élevé dans le sang ».

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Une hypoglycémie (taux de sucre trop bas dans le sang) peut survenir très fréquemment lors d'un traitement par insuline (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10). Ceci peut être très grave. Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas, vous pouvez perdre connaissance. Une hypoglycémie grave peut entraîner des lésions cérébrales et peut menacer le pronostic vital. Si vous ressentez les symptômes d'un faible taux de sucre dans le sang, prenez des mesures pour augmenter immédiatement votre taux de sucre dans le sang. Voir les conseils « Taux de sucre dans le sang trop bas » ci-dessous.

Si vous faites une réaction allergique grave (rarement observée) à l'insuline ou à l'un des composants de Ryzodeg, arrêtez d'utiliser ce médicament et consultez immédiatement un médecin. Les signes d'une réaction allergique grave sont :
- les réactions locales s'étendent à d'autres parties de votre corps
- vous ne vous sentez soudainement pas bien et vous transpirez
- vous commencez à être malade (vomissements)
- vous avez des difficultés à respirer
- vous avez un rythme cardiaque rapide ou vous avez des vertiges.

Les autres effets indésirables sont :

**Fréquent** *(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)*
Réactions locales : des réactions locales à l'endroit où vous faites l'injection peuvent se produire. Les signes peuvent être les suivants : douleur, rougeur, urticaire, gonflement et démangeaisons. Généralement, les réactions disparaissent après quelques jours. Si elles ne disparaissent pas après quelques semaines, consultez votre médecin. Si les réactions deviennent graves, arrêtez d'utiliser Ryzodeg et consultez immédiatement un médecin. Pour plus d'informations, voir « réaction allergique grave » ci-dessus.

**Peu fréquent** *(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)*
Gonflement autour de vos articulations : au début de votre traitement par ce médicament, votre organisme peut retenir trop d'eau. Ceci provoque un gonflement autour de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement.

**Rare** *(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)*
Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques, telles que de l'urticaire, un gonflement de la langue et des lèvres, de la diarrhée, des nausées, de la fatigue et des démangeaisons.

**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur les données disponibles)
Modifications cutanées au site d'injection : Si vous injectez de l'insuline au même endroit, le tissu adipeux peut soit s'amincir (lipoatrophie), soit s'épaissir (lipohypertrophie). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaississement. Changez de site d'injection à chaque injection pour éviter de telles modifications cutanées.

**Effets généraux du traitement du diabète**
- Taux de sucre trop bas dans le sang (hypoglycémie)

**Un taux de sucre trop bas dans le sang peut arriver si :**
vous buvez de l'alcool ; vous utilisez trop d'insuline ; vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ; vous mangez trop peu ou vous sautez un repas.

**Signes annonciateurs d'un taux de sucre trop bas dans le sang – ils peuvent apparaître soudainement :**
Maux de tête ; difficulté d'élocution ; rythme cardiaque rapide ; sueurs froides, pâleur et froideur de la peau ; nausées, sensation de faim excessive ; tremblement ou sentiment de nervosité ou d'anxiété ; sensation de fatigue, faiblesse et somnolence inhabituelles ; confusion, difficultés de concentration ; modifications transitoires de votre vue.

**Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas**
- Avalez des comprimés de glucose ou un autre aliment riche en sucre, comme des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit (vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre, si nécessaire).
- Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez mesurer votre taux de sucre dans le sang plus d'une fois, puisqu'avec toutes les insulines basales, la récupération d'un taux de sucre trop bas dans le sang peut être retardée.
- Attendez que les signes d'un taux de sucre trop bas dans le sang aient disparu ou que votre taux de sucre dans le sang se soit stabilisé. Puis continuez votre insuline comme d'habitude.

**Ce que les autres doivent faire si vous vous évanouissez**
Dites à toutes les personnes avec lesquelles vous passez du temps que vous êtes diabétique. Dites-leur ce qui pourrait se passer lorsque votre taux de sucre dans le sang est trop bas, comme le risque d'évanouissement.

Dites-leur que, si vous vous évanouissez, elles doivent :
- vous allonger sur le côté
- appeler immédiatement un médecin
- elles **ne** doivent **rien** vous donner à manger **ni** à boire car cela pourrait vous étouffer.

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si vous recevez du glucagon. Seule une personne ayant appris à le faire peut vous faire cette injection.
- Si on vous administre du glucagon, vous devrez aussi absorber du sucre ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance.
- Si vous ne répondez pas à un traitement de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.
- S'il n'est pas traité, un taux de sucre dans le sang trop bas sévère peut causer des lésions cérébrales. Celles-ci peuvent être temporaires ou permanentes. Le taux de sucre dans le sang trop bas sévère peut même conduire au décès.

**Adressez-vous à votre médecin si :**
- votre taux de sucre dans le sang a été si bas que vous avez perdu connaissance
- vous avez utilisé du glucagon
- vous avez eu récemment plusieurs fois un taux de sucre trop bas dans le sang.

Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

- Taux de sucre trop élevé dans le sang (hyperglycémie)

**Un taux de sucre trop élevé dans le sang peut arriver si :**
vous mangez plus que d'habitude ou faites moins d'efforts physiques que d'habitude ; vous buvez de l'alcool ; vous avez une infection ou de la fièvre ; vous n'avez pas injecté suffisamment d'insuline ; vous prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins ; vous avez oublié de prendre votre insuline ou vous avez arrêté de prendre de l'insuline sans en parler à votre médecin.

**Signes annonciateurs d'un taux de sucre trop élevé dans le sang – ils apparaissent habituellement de façon progressive :**
Sécheresse et rougeur de la peau ; somnolence ou fatigue ; sécheresse de la bouche, odeur fruitée (acétonique) de l'haleine ; envie plus fréquente d'uriner, sensation de soif ; perte d'appétit, malaise ou sensation de malaise (nausées ou vomissements).
Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose. Il s'agit d'une accumulation d'acide dans le sang parce que l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre. En absence de traitement, l'acidocétose peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

**Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé**
- Contrôlez votre taux de sucre dans le sang.
- Recherchez la présence de corps cétoniques dans vos urines.
- Appelez immédiatement un médecin.

**Déclaration des effets secondaires**
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Ryzodeg

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur l'emballage extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

**Avant la première utilisation**
À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Conserver le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.

**Après la première utilisation ou gardé sur soi en réserve**
Vous pouvez garder votre stylo prérempli Ryzodeg (FlexPen) sur vous et le conserver à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) ou au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C) pour une durée maximale de 4 semaines.

Conservez toujours le capuchon sur le stylo quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

**Ce que contient Ryzodeg**
- Les substances actives sont l'insuline dégludec et l'insuline asparte. Chaque ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans un rapport de 70 / 30 (équivalent à 2,56 mg d'insuline dégludec et 1,05 mg d'insuline asparte). Chaque stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans 3 ml de solution.
- Les autres composants sont le glycérol, le métacrésol, le phénol, le chlorure de sodium, l'acétate de zinc, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

**Qu’est-ce que Ryzodeg et contenu de l’emballage extérieur**
Ryzodeg se présente sous la forme d’une solution injectable limpide et incolore en stylo prérempli (300 unités pour 3 ml).

Boîte de 5 stylos préremplis de 3 ml.

**Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché**
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danemark

**Fabricant**
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd
Danemark

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d’Orléans
28000 Chartres
France

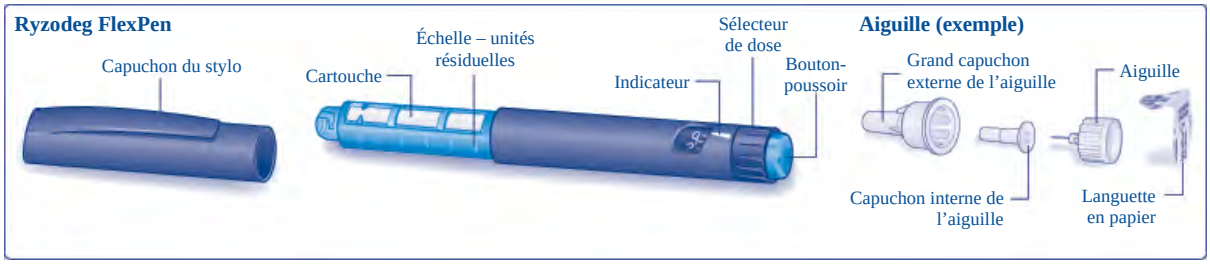
**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

**Instructions d’utilisation de Ryzodeg FlexPen 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli**

**Veuillez lire attentivement les instructions ci-dessous avant d’utiliser votre stylo prérempli FlexPen.**
Si vous ne suivez pas attentivement ces instructions, vous risquez de ne pas recevoir assez ou de recevoir trop d’insuline, pouvant entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

Votre FlexPen est un stylo sélecteur de dose prérempli d’insuline. Vous pouvez sélectionner des doses de 1 à 60 unités par paliers de 1 unité. FlexPen est conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine ou NovoTwist à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm. Par mesure de précaution, vous devez toujours avoir un système d’administration d’insuline de rechange au cas où vous perdriez ou endommageriez votre FlexPen.




**Entretien de votre stylo**
Votre FlexPen doit être manipulé avec soin.
S’il tombe, s’il est endommagé ou écrasé, il existe un risque de fuite d’insuline. Ceci peut entraîner une dose incorrecte, qui pourrait provoquer un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.

Vous pouvez nettoyer l'extérieur de votre FlexPen en l’essuyant avec une compresse antiseptique. Ne le trempez pas, ne le lavez pas ou ne le graissez pas car ceci pourrait endommager le stylo.

Ne reremplissez pas votre FlexPen

**Préparation de votre Ryzodeg FlexPen**

**Contrôlez le nom et la couleur de l’étiquette de votre stylo pour vous assurer qu’il contient le bon type d’insuline.** Ceci est particulièrement important si vous utilisez plus d’un type d’insuline. Si vous ne prenez pas le bon type d’insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas.

**A**
Retirez le capuchon du stylo.

**B**
Retirez la languette en papier d’une aiguille neuve à usage unique.

Vissez l’aiguille solidement et de manière bien droite sur votre FlexPen.

**C**
Retirez le grand capuchon externe de l’aiguille et conservez-le pour plus tard.

**D**
Retirez la protection interne de l’aiguille et jetez-la.

N’essayez jamais de remettre la protection interne de l’aiguille une fois que vous l’avez retirée de l’aiguille. Vous risqueriez de vous piquer.

⚠ Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. Ceci réduit le risque de contamination, d’infection, de fuite d’insuline, d’obstruction des aiguilles et de dose incorrecte.

⚠ Prenez garde à ne pas plier ou abîmer l’aiguille avant son utilisation. N’utilisez jamais une aiguille pliée ou abîmée.

**Vérification de l’écoulement de l’insuline**

**Avant chaque injection, de petites quantités d’air peuvent s'accumuler dans la cartouche durant une utilisation normale. Pour éviter toute injection d’air et garantir une dose correcte :**

**E**
Tournez le sélecteur de dose afin de sélectionner 2 unités.

**F**
Maintenez votre FlexPen avec l’aiguille pointée vers le haut et tapotez doucement la cartouche avec votre doigt plusieurs fois pour faire remonter les éventuelles bulles d’air vers le haut de la cartouche.

**G**
Gardez l’aiguille pointée vers le haut et appuyez à fond sur le bouton-poussoir. Le sélecteur de dose revient à 0.

Une goutte d’insuline doit apparaître au bout de l’aiguille. Si ce n’est pas le cas, changez d’aiguille mais ne répétez pas l’opération plus de 6 fois.

Si aucune goutte d’insuline n’apparaît, le stylo est défectueux et vous devez utiliser un stylo neuf.

⚠ Assurez-vous toujours qu’une goutte apparaît au bout de l’aiguille avant de réaliser votre injection. Ceci permet de s’assurer de l’écoulement de l’insuline. Si aucune goutte n’apparaît, vous n’injecterez pas d’insuline, même si le sélecteur de dose bouge. Cela peut indiquer que l’aiguille est bouchée ou endommagée.

⚠ Il est important de toujours contrôler l’écoulement avant de réaliser l’injection. Si vous ne contrôlez pas l’écoulement, vous risquez de ne pas recevoir assez d’insuline ou de ne pas en recevoir du tout. Cela peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé.

**Sélection de votre dose**

**Vérifiez que le sélecteur de dose est en position 0.**

**H**
Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner le nombre d’unités nécessaires à votre injection.

Vous pouvez augmenter ou réduire la dose en tournant le sélecteur de dose dans l’une ou l’autre direction jusqu’à ce que la dose souhaitée s’aligne en face de l’indicateur. Quand vous tournez le sélecteur de dose, prenez garde à ne pas enfoncer le bouton-poussoir car de l'insuline s'échapperait.

Vous ne pouvez pas sélectionner une dose supérieure au nombre d’unités restant dans la cartouche.

Si vous avez besoin de plus d'insuline que les unités restantes dans la cartouche, prenez la dose complète à partir d'un stylo neuf.

⚠ Avant d’injecter l’insuline, utilisez toujours le sélecteur de dose et l’indicateur pour voir le nombre d’unités sélectionné.

⚠ Ne comptez pas les clics du stylo. Si vous n’avez pas sélectionné et injecté la bonne dose, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop élevé ou trop bas. N’utilisez pas l’échelle des unités résiduelles car elle ne donne qu’une indication approximative de la quantité d’insuline qui reste dans votre stylo.

**Réalisation de l’injection**

**Insérez l’aiguille dans votre peau. Utilisez la méthode d’injection indiquée par votre médecin ou votre infirmier/ère.**

**I**
Injectez la dose en appuyant à fond sur le bouton-poussoir jusqu’à ce que le 0 s’aligne en face de l’indicateur. Prenez garde à n’appuyer sur le bouton-poussoir qu’au moment de l’injection.

Tourner le sélecteur de dose n’entraînera pas d’injection de l’insuline.

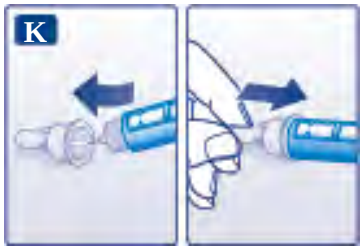
**J**
Gardez le bouton-poussoir totalement enfoncé et laissez l’aiguille sous la peau pendant au moins 6 secondes afin d’être certain que la totalité de la dose a été délivrée.

Retirez l’aiguille de la peau et relâchez la pression du bouton-poussoir.

Assurez-vous toujours que le sélecteur de dose revient à 0 après l’injection. Si le sélecteur de dose s’arrête avant de revenir à 0, la dose n’a pas été totalement délivrée, ce qui peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé.

**K**
Placez l’aiguille à l’intérieur du grand capuchon externe sans le toucher. Lorsque l’aiguille est recouverte, emboîtez complètement et avec précaution le grand capuchon externe, puis dévissez l’aiguille.

Jetez-la avec précaution et remettez le capuchon du stylo.




⚠ Retirez toujours l’aiguille après chaque injection et conservez votre FlexPen sans l’aiguille attachée. Ceci réduit le risque de contamination, d’infection, de fuite d’insuline, d’obstruction des aiguilles et de dose incorrecte.

**Informations supplémentaires importantes**

⚠ Le personnel soignant doit être très attentif lors de la manipulation des aiguilles usagées afin de réduire le risque de pénétration de l'aiguille et d'infection croisée.

⚠ Éliminez votre FlexPen usagé prudemment, sans l'aiguille attachée.

⚠ Ne partagez jamais votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes. Cela pourrait entraîner des infections croisées.

⚠ Ne partagez jamais votre stylo avec d'autres personnes. Votre médicament pourrait être néfaste pour leur santé.

⚠ Tenez toujours votre stylo et vos aiguilles hors de la vue et de la portée d'autres personnes, en particulier des enfants.

**Notice : Information du patient**

**Ryzodeg Penfill 100 unités/ml, solution injectable en cartouche**
70 % d'insuline dégludec / 30 % d'insuline asparte

**Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**
– Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
– Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
– Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
– Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

**Que contient cette notice ?**
1. Qu'est-ce que Ryzodeg et dans quel cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ryzodeg ?
3. Comment utiliser Ryzodeg ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Ryzodeg ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

## 1. Qu'est-ce que Ryzodeg et dans quel cas est-il utilisé ?

Ryzodeg est utilisé pour traiter le diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 2 ans. Il aide votre corps à réduire votre taux de sucre dans le sang.

Ce médicament contient deux types d'insulines :
• Une insuline basale, appelée insuline dégludec, elle a un effet de longue durée sur la diminution du taux de sucre dans le sang.
• Une insuline d'action rapide, appelée insuline asparte, elle diminue le taux de sucre dans le sang peu après l'injection.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Ryzodeg ?

**N'utilisez jamais Ryzodeg**
• si vous êtes allergique à l'insuline dégludec, à l'insuline asparte ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

**Avertissements et précautions**
Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Ryzodeg. Veuillez particulièrement faire attention en cas de :

• Faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) – si votre taux de sucre dans le sang est trop bas, suivez les conseils sur un faible taux de sucre dans le sang à la rubrique 4.
• Taux élevé de sucre dans le sang (hyperglycémie) – si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé, suivez les conseils sur un taux élevé de sucre dans le sang à la rubrique 4.
• En remplacement d'autres médicaments – si vous changez de type, de marque ou de fabricant d'insuline, votre dose d'insuline peut être modifiée. Adressez-vous à votre médecin.
• Utilisation de la pioglitazone avec de l'insuline, voir « Pioglitazone » ci-dessous.
• Troubles au niveau des yeux – une amélioration rapide de l'équilibre du taux de sucre dans le sang peut entraîner une aggravation temporaire des troubles diabétiques au niveau des yeux. Si

vous avez des problèmes au niveau des yeux, adressez-vous à votre médecin.
- Assurez-vous d'utiliser le bon type d'insuline – vérifiez toujours l'étiquette de l'insuline avant chaque injection pour éviter la confusion accidentelle de Ryzodeg avec les autres insulines.

Si vous êtes malvoyant, reportez-vous à la rubrique 3.

**Modifications cutanées au site d'injection**
Il faut effectuer une rotation des sites d'injection pour aider à prévenir les modifications du tissu adipeux sous la peau, telles qu'un épaississement, un amincissement ou des grosseurs sous la peau. L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaississement (voir rubrique 3 « Comment utiliser Ryzodeg ? »). Contactez votre médecin si vous remarquez des changements cutanés au site d'injection. Contactez votre médecin si vous injectez actuellement dans ces zones affectées avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin peut vous demander de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster votre dose d'insuline ou celle de vos autres médicaments antidiabétiques.

**Enfants et adolescents**
Ryzodeg peut être utilisé chez les adolescents et les enfants présentant un diabète à partir de l'âge de 2 ans. Ryzodeg doit être utilisé avec précaution chez les enfants de 2 à 5 ans. Le risque d'un très faible taux de sucre dans le sang peut être augmenté dans cette tranche d'âge. Il n'y a pas d'expérience concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants de moins de 2 ans.

**Autres médicaments et Ryzodeg**
Informez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang, il se peut donc que votre dose d'insuline doive être modifiée.

Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement à l'insuline sont indiqués ci-dessous.

Votre taux de sucre dans le sang peut diminuer (hypoglycémie) si vous prenez :
- d'autres médicaments pour le traitement du diabète (par voie orale ou en injection)
- des sulfamides, contre les infections
- des stéroïdes anabolisants, tels que la testostérone
- des bêtabloquants, contre l'hypertension artérielle. Il peut alors être plus difficile de reconnaître les signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas (voir rubrique 4 « Signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas »)
- de l'acide acétylsalicylique (et autres salicylés), contre la douleur et une légère fièvre
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), contre la dépression
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), contre certains problèmes cardiaques ou l'hypertension artérielle.

Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter (hyperglycémie) si vous prenez :
- du danazol, contre l'endométriose
- des contraceptifs oraux (pilules contraceptives)
- des hormones thyroïdiennes, en cas de problèmes thyroïdiens
- de l'hormone de croissance, en cas de déficit en hormone de croissance
- des glucocorticoïdes, tels que la « cortisone », contre l'inflammation
- des sympathomimétiques, tels que l'épinéphrine (adrénaline), le salbutamol ou la terbutaline, contre l'asthme
- des thiazidiques, contre l'hypertension artérielle ou si votre corps garde trop d'eau (rétention hydrique).

Octréotide et lanréotide : utilisés pour traiter une affection rare au cours de laquelle l'hormone de croissance est en excès (acromégalie). Ils peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

Pioglitazone **:** antidiabétique oral utilisé pour traiter le diabète de type 2. Certains patients diabétiques de type 2 ancien, présentant des maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral et traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline ont développé une insuffisance cardiaque. Informez votre médecin immédiatement si vous avez des signes d'une insuffisance cardiaque tels qu'une difficulté à respirer inhabituelle, une augmentation rapide du poids ou un gonflement localisé (œdème).

Si l'une de ces situations s'applique à vous (ou si vous n'êtes pas sûr), parlez-en à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

**Ryzodeg avec de l'alcool**
Si vous buvez de l'alcool, vos besoins en insuline peuvent changer. Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer. Vous devez donc contrôler votre taux de sucre dans le sang plus souvent que d'habitude.

**Grossesse et allaitement**
Les effets de Ryzodeg sur le bébé au cours de la grossesse ou pendant l'allaitement ne sont pas connus. Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament. Il peut être nécessaire de modifier votre dose d'insuline pendant la grossesse et après l'accouchement. Le contrôle attentif de votre diabète est nécessaire pendant la grossesse. Pour la santé de votre bébé, il est particulièrement important d'éviter un taux de sucre trop bas dans le sang (hypoglycémie).

**Conduite de véhicules et utilisation de machines**
Un taux de sucre dans le sang trop bas ou trop élevé peut affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des outils ou des machines. Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas ou trop élevé, vos capacités de concentration et de réaction peuvent être altérées. Ceci peut représenter un danger pour vous ou pour les autres. Demandez à votre médecin si vous pouvez conduire un véhicule si :
- vous avez souvent un taux de sucre trop bas dans le sang
- vous avez des difficultés à reconnaître quand votre taux de sucre dans le sang est trop bas.

**Information importante concernant certains composants de Ryzodeg**
Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose. Ryzodeg est essentiellement « sans sodium ».

## 3. Comment utiliser Ryzodeg ?

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère en cas de doute.

Si vous êtes aveugle ou malvoyant et n'êtes pas en mesure de lire le compteur de dose sur le stylo, n'utilisez pas cette insuline sans assistance. Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l'utilisation du stylo.

**Votre médecin et vous-même déciderez ensemble :**
- de la dose de Ryzodeg dont vous aurez besoin chaque jour et à quel(s) repas
- à quel moment vous devrez contrôler votre taux de sucre dans le sang et si votre dose devra être augmentée ou diminuée.

**Flexibilité de l'horaire d'administration**
- Suivez toujours les recommandations de votre médecin en ce qui concerne la dose.
- Ryzodeg peut être administré une ou deux fois par jour.
- Utilisation avec un repas copieux, vous pouvez changer l'heure de l'administration de Ryzodeg pourvu qu'il soit administré avec le(s) repas le(s) plus copieux.

- Si vous souhaitez modifier votre régime alimentaire habituel, parlez-en d'abord à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère car un changement dans le régime alimentaire peut modifier vos besoins en insuline.

En fonction de votre taux de sucre dans le sang, votre médecin peut changer votre dose.

Si vous prenez d'autres médicaments, demandez à votre médecin s'il faut ajuster votre traitement.

**Utilisation chez les sujets ts âgés (≥ 65 ans)**
Ryzodeg peut être utilisé chez les sujets âgés, mais il pourra être nécessaire de contrôler plus souvent votre taux de sucre dans le sang. Discutez des changements de votre dose avec votre médecin.

**Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie**
Si vous avez des problèmes aux reins ou au foie, il pourra être nécessaire de contrôler plus souvent votre taux de sucre dans le sang. Discutez des changements de dose avec votre médecin.

**Injection de votre médicament**
Avant d'utiliser Ryzodeg pour la première fois, votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment l'utiliser.
- Veuillez également lire le mode d'emploi qui accompagne votre système d'administration d'insuline.
- Vérifiez le nom et la concentration sur l'étiquette pour vous assurer qu'il s'agit bien de Ryzodeg 100 unités/ml.

**N'utilisez jamais Ryzodeg**
- dans une pompe à perfusion d'insuline.
- si la cartouche ou le système d'administration que vous utilisez est endommagé. Dans ce cas, ramenez-le à votre pharmacien. Pour plus d'informations, consultez le mode d'emploi de votre système d'administration.
- si la cartouche est endommagée ou n'a pas été conservée correctement (voir rubrique 5 « Comment conserver Ryzodeg ? »).
- si l'insuline n'apparaît pas limpide et incolore.

**Comment injecter**
- Ryzodeg doit être administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou dans un muscle.
- Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont le ventre (abdomen), le haut du bras ou le dessus de la cuisse.
- Changez tous les jours de site d'injection au sein de la zone d'injection que vous utilisez afin de réduire le risque de développer des épaississements ou des amincissements de la peau (voir rubrique 4).
- Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. La réutilisation des aiguilles peut augmenter le risque d'obstruction des aiguilles et conduire à une erreur de dose. Jetez l'aiguille de manière sécuritaire après chaque utilisation.

**Si vous avez utilisé plus de Ryzodeg que vous n'auriez dû**
Si vous utilisez trop d'insuline, votre taux de sucre dans le sang peut devenir trop bas (hypoglycémie), voir les conseils de la rubrique 4 « Taux de sucre trop bas dans le sang ».

**Si vous oubliez d'utiliser Ryzodeg**
Si vous oubliez de faire une injection, injectez la dose oubliée avec votre repas copieux suivant du même jour, puis reprenez votre schéma posologique habituel. N'injectez pas de double dose pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

**Si vous arrêtez d'utiliser Ryzodeg**
N'arrêtez pas d'utiliser votre insuline sans en avoir parlé à votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser votre insuline, cela peut entraîner un taux très élevé de sucre dans le sang et une acidocétose (une pathologie où il y a trop d'acide dans le sang), voir les conseils de la rubrique 4 « Taux de sucre trop élevé dans le sang ».

## 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Une hypoglycémie (taux de sucre trop bas dans le sang) peut survenir très fréquemment lors d'un traitement par insuline (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10). Ceci peut être très grave. Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas, vous pouvez perdre connaissance. Une hypoglycémie grave peut entraîner des lésions cérébrales et peut menacer le pronostic vital. Si vous ressentez les symptômes d'un faible taux de sucre dans le sang, prenez des mesures pour augmenter immédiatement votre taux de sucre dans le sang. Voir les conseils « Taux de sucre dans le sang trop bas » ci-dessous.

Si vous faites une réaction allergique grave (rarement observée) à l'insuline ou à l'un des composants de Ryzodeg, arrêtez d'utiliser ce médicament et consultez immédiatement un médecin. Les signes d'une réaction allergique grave sont :
- les réactions locales s'étendent à d'autres parties de votre corps
- vous ne vous sentez soudainement pas bien et vous transpirez
- vous commencez à être malade (vomissements)
- vous avez des difficultés à respirer
- vous avez un rythme cardiaque rapide ou vous avez des vertiges.

Les autres effets indésirables sont :

**Fréquent** *(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)*
Réactions locales : des réactions locales à l'endroit où vous faites l'injection peuvent se produire. Les signes peuvent être les suivants : douleur, rougeur, urticaire, gonflement et démangeaisons. Généralement, les réactions disparaissent après quelques jours. Si elles ne disparaissent pas après quelques semaines, consultez votre médecin. Si les réactions deviennent graves, arrêtez d'utiliser Ryzodeg et consultez immédiatement un médecin. Pour plus d'informations, voir « réaction allergique grave » ci-dessus.

**Peu fréquent** *(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)*
Gonflement autour de vos articulations : au début de votre traitement par ce médicament, votre organisme peut retenir trop d'eau. Ceci provoque un gonflement autour de vos chevilles et des autres articulations. Généralement, cela disparaît rapidement.

**Rare** *(pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)*
Ce médicament peut provoquer des réactions allergiques, telles que de l'urticaire, un gonflement de la langue et des lèvres, de la diarrhée, des nausées, de la fatigue et des démangeaisons.

**Fréquence indéterminée** (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Modifications cutanées au site d'injection : Si vous injectez de l'insuline au même endroit, le tissu adipeux sous la peau peut soit s'amincir (lipoatrophie), soit s'épaissir (lipohypertrophie). Des grosseurs sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde (amyloïdose cutanée). L'insuline risque de ne pas agir correctement si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaississement. Changez de site d'injection à chaque injection pour éviter de telles modifications cutanées.

**Effets généraux du traitement du diabète**
- Taux de sucre trop bas dans le sang (hypoglycémie)

**Un taux de sucre trop bas dans le sang peut arriver si :**
vous buvez de l'alcool ; vous utilisez trop d'insuline ; vous faites plus d'efforts physiques que d'habitude ; vous mangez trop peu ou vous sautez un repas.

**Signes annonciateurs d'un taux de sucre trop bas dans le sang – ils peuvent apparaître soudainement :**
Maux de tête ; difficulté d'élocution ; rythme cardiaque rapide ; sueurs froides, pâleur et froideur de la peau ; nausées, sensation de faim excessive ; tremblement ou sentiment de nervosité ou d'anxiété ; sensation de fatigue, faiblesse et somnolence inhabituelles ; confusion, difficultés de concentration ; modifications transitoires de votre vue.

**Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas**
- Avalez des comprimés de glucose ou un autre aliment riche en sucre, comme des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit (vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre, si nécessaire).
- Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devez mesurer votre taux de sucre dans le sang plus d'une fois, puisqu'avec toutes les insulines basales, la récupération d'un taux de sucre trop bas dans le sang peut être retardée.
- Attendez que les signes d'un taux de sucre trop bas dans le sang aient disparu ou que votre taux de sucre dans le sang se soit stabilisé. Puis continuez votre insuline comme d'habitude.

**Ce que les autres doivent faire si vous vous évanouissez**
Dites à toutes les personnes avec lesquelles vous passez du temps que vous êtes diabétique. Dites-leur ce qui pourrait se passer lorsque votre taux de sucre dans le sang est trop bas, comme le risque d'évanouissement.

Dites-leur que, si vous vous évanouissez, elles doivent :
- vous allonger sur le côté
- appeler immédiatement un médecin
- elles **ne** doivent **rien** vous donner à manger **ni** à boire car cela pourrait vous étouffer.

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement si vous recevez du glucagon. Seule une personne ayant appris à le faire peut vous faire cette injection.
- Si on vous administre du glucagon, vous devrez aussi absorber du sucre ou un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance.
- Si vous ne répondez pas à un traitement de glucagon, vous devrez être traité à l'hôpital.
- S'il n'est pas traité, un taux de sucre dans le sang trop bas sévère peut causer des lésions cérébrales. Celles-ci peuvent être temporaires ou permanentes. Le taux de sucre dans le sang trop bas sévère peut même conduire au décès.

**Adressez-vous à votre médecin si :**
- votre taux de sucre dans le sang a été si bas que vous avez perdu connaissance
- vous avez utilisé du glucagon
- vous avez eu récemment plusieurs fois un taux de sucre trop bas dans le sang.

Il est peut-être nécessaire de modifier votre dose d'insuline, les horaires d'injection, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

- Taux de sucre trop élevé dans le sang (hyperglycémie)

**Un taux de sucre trop élevé dans le sang peut arriver si :**
vous mangez plus que d'habitude ou faites moins d'efforts physiques que d'habitude ; vous buvez de l'alcool ; vous avez une infection ou de la fièvre ; vous n'avez pas injecté suffisamment d'insuline ; vous prenez de façon répétée une dose d'insuline inférieure à vos besoins ; vous avez oublié de prendre votre insuline ou vous avez arrêté de prendre de l'insuline sans en parler à votre médecin.

**Signes annonciateurs d'un taux de sucre trop élevé dans le sang – ils apparaissent habituellement de façon progressive :**
Sécheresse et rougeur de la peau ; somnolence ou fatigue ; sécheresse de la bouche, odeur fruitée (acétonique) de l'haleine ; envie plus fréquente d'uriner, sensation de soif ; perte d'appétit, malaise ou sensation de malaise (nausées ou vomissements).
Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose. Il s'agit d'une accumulation d'acide dans le sang parce que l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre. En absence de traitement, l'acidocétose peut entraîner un coma diabétique et éventuellement la mort.

**Si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé**
- Contrôlez votre taux de sucre dans le sang.
- Recherchez la présence de corps cétoniques dans vos urines.
- Appelez immédiatement un médecin.

**Déclaration des effets secondaires**
Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Ryzodeg ?

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de Penfill et sur l'emballage extérieur après « EXP ».
La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

**Avant la première utilisation**
À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Ne pas congeler. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.

**Après la première utilisation ou gardé sur soi en réserve**
Ne pas mettre au réfrigérateur. Vous pouvez garder votre cartouche Ryzodeg (Penfill) sur vous et la conserver à température ambiante (ne dépassant pas 30°C) pour une durée maximale de 4 semaines.

Conservez toujours Ryzodeg Penfill dans l'emballage extérieur quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## 6. Contenu de l'emballage et autres informations

**Ce que contient Ryzodeg**
- Les substances actives sont l'insuline dégludec et l'insuline asparte. Chaque ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans un rapport de 70/30 (équivalent à 2,56 mg d'insuline dégludec et 1,05 mg d'insuline asparte). Chaque cartouche contient 300 unités d'insuline dégludec/insuline asparte dans 3 ml de solution.
- Les autres composants sont le glycérol, le métacrésol, le phénol, le chlorure de sodium, l'acétate de zinc, l'acide chlorhydrique et l'hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2).

**Qu’est-ce que Ryzodeg et contenu de l’emballage extérieur**
Ryzodeg se présente sous la forme d’une solution injectable limpide et incolore en cartouche (300 unités pour 3 ml).

Boîtes de 5 et 10 cartouches de 3 ml.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

**Titulaire de l’Autorisation de mise sur le marché et fabricant**
Novo Nordisk A/S
Novo Allé
DK-2880 Bagsværd, Danemark

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l’Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.