

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kyinsu (700 единици + 2 mg)/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

1 ml разтвор съдържа 700 единици инсулин икодек (insulin icodec)* и 2 mg семаглутид (semaglutide)*.

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 300 единици инсулин икодек и 0,86 mg семаглутид в 0,43 ml разтвор.

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 700 единици инсулин икодек и 2 mg семаглутид в 1 ml разтвор.

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1 050 единици инсулин икодек и 3 mg семаглутид в 1,5 ml разтвор.

Дозова стъпка „10“ съдържа 10 единици инсулин икодек и 0,029 mg семаглутид.

* Произведен в *Saccharomyces cerevisiae* чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (FlexTouch)

Бистър, безцветен или почти безцветен изотоничен разтвор с pH приблизително 7,4.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Kyinsu е показан за лечение на възрастни със захарен диабет тип 2, незадоволително контролиран с базален инсулин или глюкагоноподобен пептид 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) рецепторни агонисти, като допълнение към диета и физически упражнения в комбинация с перорални антидиабетни лекарствени продукти.

За резултатите от проучванията по отношение на комбинации, ефекти върху гликемичния контрол, както и за изследваните популации вижте точки 4.4, 4.5 и 5.1.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Kyinsu се прилага веднъж седмично чрез подкожно приложение.

Kyinsu е предназначен да се прилага в един и същи ден от седмицата. Kyinsu може да се прилага по всяко време на деня.

Kyinsu се прилага, като за набиране на дозата се използват т.нар „дозови стъпки“ (деления, набирани върху писалката).

На дозова стъпка „10“ отговарят 10 единици инсулин икодек и 0,029 mg семаглутид.

Дозовият брояч на писалката показва цифрата, отговаряща на дозовата стъпка.

Максималната препоръчителна седмична доза отговаря на дозова стъпка „350“, т.е. 350 единици инсулин икодек и 1 mg семаглутид.

Kyinsu трябва да се прилага според индивидуалните нужди на пациента. Препоръчва се гликемичният контрол да се оптимизира чрез коригиране на дозата въз основа на самостоятелно наблюдаваните нива на плазмената глюкоза на гладно.

Поради дългия полуживот на Kyinsu не се препоръчва коригиране на дозата по време на остро заболяване, нито ако пациентите правят краткосрочни промени в нивото на физическата си активност или обичайния си хранителен режим. В тези ситуации пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират с техния медицински специалист за допълнителни насоки относно други приложими корекции, напр. прием на глюкоза или промени в приема на друг(и) лекарствен(и) продукт(и), за понижаване на глюкозата.

Започване на лечение с Kyinsu

Лечението с базален инсулин или GLP-1 рецепторен агонист трябва да бъде преустановено преди започване на лечение с Kyinsu. Препоръчителната начална доза Kyinsu отговаря на дозова стъпка „40“ (40 единици инсулин икодек и 0,114 mg семаглутид) с последващи индивидуални корекции на дозата веднъж седмично. Препоръчва се често проследяване на глюкозата по време на преминаването, както и през следващите седмици.

Когато Kyinsu се добави към лечение със сулфонилурейни производни, трябва да се обмисли преустановяване на приложението или намаляване на дозата сулфонилурейно производно.

Преминаване от ежедневно прилагане на базален инсулин или GLP-1 рецепторен агонист, прилаган ежедневно

При преминаване от ежедневно прилагане на базален инсулин, или GLP-1 рецепторен агонист, прилаган ежедневно, лечението с Kyinsu трябва да започне в деня след последната приложена доза от предишната схема с ежедневно прилагане (вж. точка 4.4).

При преминаване от ежедневно прилагане на базален инсулин към Kyinsu може да се обмисли корекция на други антидиабетни лекарствени продукти. Кръвната захар трябва да се проследява внимателно (вж. точка 4.4).

Преминаване от базален инсулин, прилаган веднъж седмично

Няма опит с преминаване от базален инсулин, прилаган веднъж седмично, към Kyinsu. При преминаване от базален инсулин, прилаган веднъж седмично, времето на започване на лечението с Kyinsu трябва да се основава на нивото на плазмената глюкоза на гладно на отделния пациент една седмица след последната приложена доза от базалния инсулин, прилаган веднъж седмично.

Преминаване от GLP-1 рецепторен агонист, прилаган веднъж седмично

При преминаване от GLP-1 рецепторен агонист, прилаган веднъж седмично, лечението с Kyinsu трябва да започне една седмица след последната приложена доза от предишното лечение с GLP-1 рецепторен агонист, прилаган веднъж седмично.

Титриране на дозата

Kyinsu трябва да се прилага според индивидуалните нужди на пациента.

Препоръчва се гликемичният контрол да се оптимизира веднъж седмично въз основа на нивото на плазмената глюкоза на гладно (вж. точка 5.1).

Корекция на дозата трябва да се извършва въз основа на самостоятелно наблюдаваните нива на плазмената глюкоза на гладно в деня на титрирането и в двата предходни дни.

Пропуснатата доза

Ако е пропусната доза, тя трябва да се приложи възможно най-скоро. Ако все още е в рамките на 3 дни от пропуснатата доза, пациентът може да възобнови първоначалната си схема на прилагане веднъж седмично.

Ако са изминали повече от 3 дни, пропуснатата доза все пак трябва да се приложи възможно най-скоро. След това схемата за прилагане веднъж седмично ще бъде променена на деня от седмицата, в който е приложена пропуснатата доза. Ако трябва да се запази първоначалният ден на приложение веднъж седмично, времето между следващите дози може да бъде удължено последователно до окончателно получаване на същия ден на приложение.

Специални популации

Старческа възраст

Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с бъбречно увреждане (вж. точка 5.2). При пациенти с бъбречно увреждане се препоръчва по-често проследяване на нивото на глюкозата. Куинсу не се препоръчва за употреба при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест поради ограничени данни по отношение на монокомпонента семаглутид (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точка 5.2). При пациенти с чернодробно увреждане се препоръчва по-често проследяване на нивото на глюкозата.

Опитът с употребата на Куинсу при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане е ограничен. Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечение на такива пациенти с Куинсу.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Куинсу при деца и юноши на възраст под 18 години не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Само за подкожно приложение.

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

Куинсу не трябва да се прилага интрамускулно, тъй като това може да промени абсорбцията.

Куинсу не трябва да се прилага чрез инсулинови инфузионни помпи.

Куинсу не трябва да се изтегля от патрона на предварително напълнената писалка в спринцовка (вж. точка 4.4).

Куинсу се прилага подкожно чрез инжектиране в бедрото, горната част на ръката или коремната стена. Местата за инжектиране в рамките на една и съща област трябва винаги да се редуват, за да се намали рискът от липодистрофия и кожна амилоидоза (вж. точка 4.4).

Пациентите трябва да бъдат инструктирани винаги да използват нова игла. Повторната употреба на игли за писалки увеличава риска от запушването им, което може да доведе до

прилагане на по-малка от необходимата доза. В случай на запушени игли пациентите трябва да следват указанията, описани в указанията за употреба към листовката (вж. точка 6.6).

Kyinsu се предлага в предварително напълнена писалка.

Дозовият брояч показва цифрата, отговаряща на дозовата стъпка върху писалката Kyinsu, която трябва да се инжектира.

Не се налага преизчисляване на дозата.

Предварително напълнените писалки с Kyinsu могат да доставят следните дози:

- Предварително напълнената писалка с 0,43 ml, на една инжекция доставя дози, отговарящи на дозови стъпки от “10 до „300“, с деления кратни на 10.
- Предварително напълнената писалка с 1 ml, на една инжекция доставя дози, отговарящи на дозови стъпки от “10” до „350“, с деления кратни на 10.
- Предварително напълнената писалка с 1,5 ml, на една инжекция доставя дози, отговарящи на дозови стъпки от “10” до „350“, с деления кратни на 10.

За допълнителна информация преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Общи

Kyinsu не трябва да се използва при пациенти със захарен диабет тип 1 или за лечение на диабетна кетоацидоза.

Няма терапевтичен опит при пациенти със застойна сърдечна недостатъчност клас IV по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA).

Хипогликемия

Хипогликемия може да възникне, ако дозата Kyinsu е по-висока от необходимата (вж. точки 4.5, 4.8 и 4.9).

Пропускането на хранене или непланирана, изтощителна физическа активност може да доведе до хипогликемия.

Тежката хипогликемия може да доведе до загуба на съзнание и/или конвулсии и до временно или трайно увреждане на мозъчната функция или дори смърт.

Симптомите на хипогликемия обикновено се появяват внезапно. Те могат да включват студена пот, хладна бледа кожа, умора, нервност или тремор, тревожност, необичайна умора или слабост, обърканост, затруднена концентрация, сънливост, прекомерен глад, промени в зрението, главоболие, гадене и сърцебиене.

Пациентите, чийто контрол на кръвната захар е значително подобрен (напр. чрез интензифицирано лечение), може да имат промяна в обичайните предупредителни симптоми на

хипогликемия и следователно трябва да бъдат предупредени. Обичайните предупредителни симптоми на хипогликемия може да изчезнат при пациенти с дългогодишен диабет.

Факторите, повишаващи податливостта към хипогликемия, изискват особено внимателно проследяване. Те включват промяна във физическата активност, промяна в диетата или пропуснати хранения, консумация на алкохол, съпътстващо лечение с някои други лекарствени продукти (вж. точка 4.5), заболяване, подобрена инсулинова чувствителност (напр. чрез премахване на стресовите фактори или промяна на теглото), промяна в областта на инжектиране и някои некомпенсирани нарушения на ендокринната система.

Продължителният ефект на базалните инсулини може да забави възстановяването от хипогликемия. При настъпване на хипогликемичен епизод се препоръчва пациентът да измерва внимателно нивото на кръвната захар до възстановяването.

Стомашно-чревни нежелани реакции

Използването на GLP-1 рецепторни агонисти като семаглутид, монокомпонент на Kyinsu, може да бъде свързано със стомашно-чревни нежелани реакции (вж. точка 4.8). Това трябва да се има предвид при лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция, тъй като гаденето, повръщането и диарията може да причинят дехидратация, която може да причини влошаване на бъбречната функция. Пациентите трябва да бъдат предупредени за потенциалния риск от дехидратация във връзка със стомашно-чревни нежелани реакции и да вземат предпазни мерки, за да избегнат обемно изчерпване на телесните течности.

Аспирация във връзка с обща анестезия или дълбока седация

Съобщени са случаи на белодробна аспирация при пациенти, получаващи GLP-1 рецепторни агонисти, които са подложени на обща анестезия или дълбока седация. Поради това преди извършването на процедури с обща анестезия или дълбока седация трябва да се има предвид повишеният риск от наличие на остатъчно стомашно съдържимо поради забавено изпразване на стомаха (вж. точка 4.8).

Хипергликемия

Честотата на хипергликемични събития се увеличава при лечение с Kyinsu в сравнение с инсулин гларжин, комбиниран съответно с инсулин аспарт (4,1% спрямо 1,2%), и инсулин икодек (4,2% спрямо 2,6%). При лечение с Kyinsu повечето от хипергликемичните събития се съобщават през първите 12 седмици от лечението. При пациенти, лекувани преди това с по-високи дневни дози базален инсулин преди проучването (≥ 40 U) и са с по-високи нива на гликиран хемоглобин A_{1c} (HbA_{1c}) на изходно ниво ($\geq 8,5\%$), стойностите на плазмената глюкоза на гладно се повишават до 3 mmol/l в рамките на първите две седмици след започване на лечението с Kyinsu, след което тези стойности започват да се понижават, като се връщат към изходните стойности в седмица 7-9 и достигат гликемичната цел ($< 7,2$ mmol/l) в седмица 14-17. При започване на лечение стойността на кръвната захар на пациента трябва да се проследява внимателно. Първоначалните повишения на плазмената глюкоза на гладно ще отшумят след постоянно титриране (вж. точка 4.2).

Неподходящата доза и/или преустановяване на приема на антидиабетни лекарствени продукти може да доведе до хипергликемия и потенциално до диабетна кетоацидоза. Освен това съпътстващо заболяване, особено инфекции, може да доведе до хипергликемия и така да стане причина за повишена нужда от антидиабетно лечение.

Обикновено първите симптоми на хипергликемия се появяват постепенно за няколко часа или дни. Те включват жажда, повишена честота на уриниране, гадене, повръщане, сънливост, зачервена суха кожа, сухота в устата, загуба на апетит, както и ацетонов мирис на дъха. Нелекуваната хипергликемия може в крайна сметка да доведе до диабетна кетоацидоза, която е

потенциално животозастрашаващо състояние. В случаи на тежка хипергликемия трябва да се обмисли прилагане на бързодействащ инсулин.

Остър панкреатит

При използването на GLP-1 рецепторни агонисти, включително семаглутид, е наблюдаван остър панкреатит (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат информирани за характерните симптоми на острия панкреатит. Ако съществуват съмнения за панкреатит, приложението на Kyinsu трябва да се преустанови; ако съмненията се потвърдят, лечението с Kyinsu не трябва да се подновява. Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечение на пациенти с анамнеза за панкреатит.

Диабетна ретинопатия

Преди е наблюдаван повишен риск от развитие на усложнения на диабетна ретинопатия при пациенти с диабетна ретинопатия, лекувани с инсулин и семаглутид. Поради това пациентите с анамнеза за диабетна ретинопатия трябва да се проследяват внимателно и да се лекуват съгласно клиничните ръководства. Бързото подобрене на гликемичния контрол е свързано с временно влошаване на диабетната ретинопатия (вж. точка 4.8), но други механизми не могат да бъдат изключени. Липсва опит с Kyinsu при пациенти с неконтролирана и потенциално нестабилна диабетна ретинопатия или макулопатия и поради това Kyinsu не се препоръчва при тези пациенти.

Относно участници без диабетна ретинопатия на изходното ниво вижте точка 4.8.

Реакции на свръхчувствителност

Алергичните реакции от незабавен тип към инсулин икодек или семаглутид може потенциално да бъдат животозастрашаващи.

В клиничните проучвания с Kyinsu се съобщава за реакции на свръхчувствителност при пациенти, лекувани с Kyinsu (вж. точка 4.8).

Липодистрофия и кожна амилоидоза (реакции на мястото на инжектиране)

Пациентите трябва да бъдат инструктирани да редуват непрекъснато мястото на инжектиране, за да се намали рискът от развитие на липодистрофия и кожна амилоидоза (вж. точка 4.8). Съществува потенциален риск от забавена абсорбция на инсулина и влошен гликемичен контрол след инжектиране на инсулин на места с такива нежелани реакции. Има съобщения, че внезапната смяна на мястото на инжектиране с място в незасегната област води до хипогликемия. След смяна на мястото на инжектиране от засегната към незасегната област се препоръчва проследяване на нивото на кръвната захар и може да се обмисли коригиране на дозата антидиабетни лекарствени продукти.

Комбинация от пиоглитазон и лекарствени продукти, съдържащи инсулин

Има съобщения за случаи на сърдечна недостатъчност, когато пиоглитазон се прилага в комбинация с инсулин, особено при пациенти с рискови фактори за развитие на застойна сърдечна недостатъчност. Това трябва да се има предвид, ако се обмисля лечение с комбинацията от пиоглитазон и Kyinsu. При използване на тази комбинация, пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на застойна сърдечна недостатъчност, наддаване на тегло и оток. Лечението с пиоглитазон трябва да се преустанови, ако възникне влошаване на сърдечните симптоми.

Избягване на лекарствени грешки

Пациентите трябва да бъдат инструктирани винаги да проверяват етикета на предварително напълнената писалка преди всяка инжекция, за да се избегне случайно объркване между Kyinsu и други инжекционни лекарствени продукти за диабет.

Пациентите трябва визуално да проверяват номера на избраната дозова стъпка върху дозовия брояч на предварително напълнената писалка. Пациентите, които са слепи или имат слабо зрение, трябва да бъдат инструктирани винаги да получават помощ/съдействие от друг човек, който има добро зрение и е обучен да използва предварително напълнената писалка.

За да се избегнат грешки в дозирането и потенциално предозиране, пациентите и медицинските специалисти никога не трябва да използват спринцовка, за да изтеглят лекарствения продукт от патрона в предварително напълнената писалка.

В случай на запушени игли пациентите трябва да следват указанията, описани в указанията за употреба в края на листовката.

Преминаване от друго инжекционно лечение на диабет на лечение с Kyinsu, прилаган веднъж седмично

По време на преминаването от друго инжекционно лечение на диабет могат да възникнат лекарствени грешки под формата например на предозиране или грешки в дозирането. Тези грешки могат да доведат до хипогликемия, хипергликемия или стомашно-чревни нежелани реакции. Пациентите, които преминават от ежедневно лечение или друго инжекционно лечение на диабет, прилагано веднъж седмично трябва да бъдат инструктирани да проверяват дали инжектират правилната предписана доза, прилагана веднъж седмично. Пациентите, които не са сигурни коя е правилната доза, трябва да бъдат инструктирани да се консултират с техния медицински специалист за допълнителни насоки.

Имуногенност

Приложението на Kyinsu може да причини образуване на антитела срещу инсулин икодек и/или семаглутид. В редки случаи наличието на такива антитела може да наложи коригиране на дозата Kyinsu, за да се коригира склонността към хипергликемия или хипогликемия (вж. точки 5.1 и 5.2).

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани клинични проучвания за потенциалните взаимодействия на Kyinsu с лекарства, храни или алкохол. По-долу са представени взаимодействията с други лекарствени продукти, установени при употребата на монокомпонентите инсулин икодек и семаглутид.

Инсулин икодек

Известно е, че редица лекарствени продукти взаимодействат с глюкозния метаболизъм.

Вещества, които могат да намалят инсулиновите нужди

Антидиабетни лекарствени продукти, GLP-1 рецепторни агонисти, сулфонилурейни производни, инхибитори на моноаминоксидазата (MAO-инхибитори), бета-блокери,

инхибитори на ангиотензин конвертирация ензим (АСЕ-инхибитори), салицилати, анаболни стероиди и сулфонамиди.

Вещества, които могат да повишат инсулиновите нужди

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

Октреотид/ланреотид могат да повишат или понижат инсулиновите нужди.

Алкохолът може да засили или да намали хипогликемичния ефект на инсулина.

Бета-блокери може да маскират симптомите на хипогликемия.

Семаглутид

Семаглутид може да забави изпразването на стомаха и може потенциално да повлияе абсорбцията на съпътстващо прилагани перорални лекарствени продукти. Потенциалният ефект на семаглутид върху абсорбцията на едновременно прилагани перорални лекарствени продукти е проучен за семаглутид 1 mg при експозиция в стационарно състояние.

Не се наблюдават клинично значими взаимодействия от типа „лекарство-лекарство“ със семаглутид въз основа на оценените лекарствени продукти (варфарин и други кумаринови производни, парацетамол, перорални контрацептиви, аторвастатин, дигоксин и метформин). Следователно не се налага коригиране на дозата, когато тези лекарствени продукти се прилагат едновременно със семаглутид.

- Варфарин и други кумаринови производни: При започване на лечение със семаглутид при пациенти на варфарин или други кумаринови производни се препоръчва често проследяване на международното нормализирано съотношение (INR). Семаглутид не променя общата експозиция или C_{max} на R- и S-варфарин след единична доза варфарин (25 mg), както не се повлияват по клинично значим начин и фармакодинамичните ефекти на варфарин, измерени чрез международното нормализирано съотношение (INR). Въпреки това се съобщава за случаи на намалено INR при съпътстващо приложение на аценокумарол и семаглутид.
- Парацетамол: Семаглутид забавя скоростта на изпразване на стомаха, оценена чрез фармакокинетиката на парацетамол по време на стандартизиран хранителен тест. $AUC_{0-60min}$ и C_{max} на парацетамол се понижават съответно с 27% и 23% след съпътстваща употреба на семаглутид 1 mg. Общата експозиция на парацетамол (AUC_{0-5h}) не се повлиява. Не се наблюдава клинично значим ефект върху парацетамол при приложение на семаглутид. Не е необходимо коригиране на дозата парацетамол, когато се прилага със семаглутид.
- Перорални контрацептиви: Не се очаква семаглутид да понижава ефективността на пероралните контрацептиви, тъй като, когато перорален комбиниран контрацептивен лекарствен продукт (0,03 mg етинилестрадиол/0,15 mg левоноргестрел) се прилага едновременно със семаглутид, той не променя общата експозиция на етинилестрадиол и левоноргестрел до клинично значима степен. Експозицията на етинилестрадиол не се повлиява; наблюдава се увеличение с 20% при експозиция на левоноргестрел в стационарно състояние. C_{max} не се повлиява за никое от съединенията.
- Аторвастатин: Семаглутид не променя общата експозиция на аторвастатин след приложение на единична доза аторвастатин (40 mg). C_{max} на аторвастатин намалява с 38%. Това не се оценява като клинично значимо.

- Дигоксин: Семаглутид не променя общата експозиция или C_{max} на дигоксин след единична доза дигоксин (0,5 mg).
- Метформин: Семаглутид не променя общата експозиция или C_{max} на метформин след прилагане на доза 500 mg два пъти дневно в продължение на 3,5 дни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Липсва информация за Kyinsu по отношение на фертилитета, бременността и кърменето. Предупрежденията и предпазните мерки, установени за монокомпонентите, са представени по-долу.

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на и до 2 месеца след лечението с Kyinsu.

Бременност

Няма клиничен опит от употребата на инсулин икодек при бременни жени. Репродуктивните проучвания при животни с инсулин икодек, не показват ефекти по отношение на ембриотоксичност и тератогенност.

Има ограничени данни за употребата на семаглутид при бременни жени. Проучванията при животни относно репродукцията със семаглутид показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Затова поради наличните находки при приложение на семаглутид при животни и ограничения клиничен опит, Kyinsu не трябва да се използва по време на бременност.

Ако пациентката желае да забременее или ако настъпи бременност, лечението с Kyinsu трябва да бъде преустановено.

Лечението с Kyinsu трябва да бъде преустановено най-малко 2 месеца преди планирана бременност поради дългия полуживот (вж. точка 5.2).

Кърмене

Не е известно дали инсулин икодек се екскретира в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при плъхове показват екскреция на инсулин икодек в млякото. Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

При плъхове в период на лактация семаглутид се екскретира в млякото. Не може да се изключи риск за кърменото дете.

Затова поради наличната находка при приложение на монокомпонентите при плъхове в период на лактация, Kyinsu не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на инсулин икодек върху фертилитета при хора е неизвестен. Проучванията с инсулин икодек за репродуктивна токсичност при животни не показват никакви нежелани ефекти върху фертилитета.

Ефектът на семаглутид върху фертилитета при хора не е известен. Семаглутид не повлиява фертилитета при мъжки плъхове. При женски плъхове се наблюдава удължаване на естралния цикъл и слабо намаляване на броя овулации при дози, свързани със загуба на телесно тегло при майката (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Kyinsu не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

Способността за концентрация и реакциите на пациента може да бъдат нарушени в резултат на хипогликемия или хипергликемия, или, например, в резултат на зрително увреждане. Това може да представлява риск в ситуации, при които тези способности са от съществено значение (напр. шофиране или работа с машини).

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Като цяло профилът на безопасност за инсулин икодек/семаглутид съответства на профила на безопасност на монокомпонентите. Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечението с инсулин икодек/семаглутид са хипогликемия и стомашно-чревни нежелани реакции, включително 20,1% гадене и 13,8% диария (вж. точка „Описание на избрани нежелани реакции“).

Табличен списък на нежеланите реакции

Програмата за клинично разработване на инсулин икодек/семаглутид включва 1 325 пациенти, лекувани с инсулин икодек/семаглутид, от клиничните проучвания фаза 3а с продължителност 52 седмици.

Нежеланите реакции, свързани с инсулин икодек/семаглутид, получени от клинични проучвания, са представени в табличен вид по-долу. Нежеланите реакции са кодирани по предпочитани термини (ПТ) в системно-органния клас по MedDRA (COK) и са представени по честота въз основа на клиничните проучвания фаза 3а. Честотата на нежеланите реакции е изразена според следните категории: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 1 Нежелани реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система		Свръхчувствителност ¹		Анафилактична реакция ⁷	
Нарушения на метаболизма и храненето	Хипогликемия	Намален апетит			
Нарушения на нервната система		Главоболие Замаяност	Дисгеузия		

Системо- органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	С неизвестна честота
Нарушения на очите		Усложнения на диабетна ретинопатия ²			
Сърдечни нарушения		Повишена сърдечна честота ³			
Стомашно-чревни нарушения	Гадене Диария	Повръщане Коремна болка ⁴ Абдоминална дистензия Запек Диспепсия Гастрит Гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) Оригване Флатуленция	Остър панкреатит Забавено изпразване на стомаха ⁷		Чревна обструкция ⁸
Хепатобилиарни нарушения			Холелитиаза		
Нарушения на кожата и подкожната тъкан				Липодистрофия Кожна амилоидоза	Ангиедем ⁸
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		Умора	Реакция на мястото на инжектиране ⁵ Периферен оток ⁶		
Изследвания		Повишена липаза ⁷ Повишена амилаза ⁷			

¹ Групов термин, обхващащ нежелани реакции, свързани с реакции на свръхчувствителност, като обрив.

² Групов термин, обхващащ нежелани реакции, свързани с диабетна ретинопатия.

³ Групов термин, обхващащ нежелани реакции, свързани с повишена сърдечна честота.

⁴ Групов термин, обхващащ нежеланите реакции, свързани с коремна болка.

⁵ Групов термин, обхващащ нежелани реакции, свързани с реакции на мястото на инжектиране.

⁶ Групов термин, обхващащ нежелани реакции, свързани с периферен оток.

⁷ Нежелани реакции, наблюдавани в проучванията фаза 3а с монотерапия с подкожно приложение на семаглутид.

⁸ От постмаркетингови съобщения за нежелани реакции при монотерапия с подкожно приложение на семаглутид.

Описание на избрани нежелани реакции

Хипогликемия

В клиничните проучвания фаза 3а с инсулин икодек/семаглутид тежката хипогликемия се определя като хипогликемия, свързана с тежко когнитивно увреждане, за възстановяването от което се изисква външна помощ, а клинично значимата хипогликемия се определя като стойност на плазмената глюкоза под 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

При пациенти със захарен диабет тип 2, лекувани преди това с базален инсулин, делът на пациентите, съобщаващи за тежки или клинично значими хипогликемични епизоди, е 7,1% спрямо 20,8% (инсулин икодек/семаглутид спрямо инсулин икодек) и 10,0% спрямо 58,5% (инсулин икодек/семаглутид спрямо базално-болусна инсулинова схема). При пациенти със захарен диабет тип 2, лекувани преди това с GLP-1 рецепторни агонисти, делът на пациентите, съобщаващи за тежки или клинично значими хипогликемични епизоди, е 3,5% спрямо 3,8% (инсулин икодек/семаглутид спрямо семаглутид, прилаган подкожно).

При пациенти със захарен диабет тип 2, лекувани преди това с базален инсулин, изчислената честота на тежки или клинично значими хипогликемични епизоди на пациентогодини експозиция (ПГЕ) е 0,153 спрямо 0,68 (инсулин икодек/семаглутид спрямо инсулин икодек) и 0,257 спрямо 2,18 (инсулин икодек/семаглутид спрямо базално-болусна инсулинова схема). При пациенти със захарен диабет тип 2, лекувани преди това с GLP-1 рецепторни агонисти, изчислената честота на тежки или клинично значими хипогликемични епизоди на ПГЕ е 0,04 спрямо 0,033 (инсулин икодек/семаглутид спрямо семаглутид, прилаган подкожно).

Стомашино-чревни нежелани реакции

В клиничните проучвания фаза 3а гадене възниква при 20,1%, диария при 13,8%, повръщане при 9,1% от пациентите, лекувани с инсулин икодек/семаглутид.

При пациенти, лекувани преди това с GLP-1 рецепторни агонисти, делът на пациентите, съобщаващи съответно за гадене, е 11,7% при инсулин икодек/семаглутид в сравнение с 11,5% при семаглутид, прилаган подкожно, диария – 11,1% спрямо 12,4%, и повръщане – 5,3% спрямо 6,5%. При пациенти със захарен диабет тип 2, лекувани преди това с базален инсулин, делът на пациентите, съобщаващи съответно за гадене, е 23,8% при инсулин икодек/семаглутид в сравнение с 3,9% при инсулин икодек, диария – 15,8% спрямо 7,3% и повръщане – 10,6% спрямо 2,6%. Делът на пациентите, съобщаващи за гадене, е 21,8% при инсулин икодек/семаглутид в сравнение с 2,4% при базално-болусна инсулинова схема, диария – 12,6% спрямо 5,5% и повръщане – 10,0% спрямо 2,7%.

Повечето събития са леки до умерени по тежест с медиана на продължителността 2 – 4 дни и съобщаването на събития намалява с течение на времето. Нежеланите реакции водят до прекратяване на лечението при 2,5%, прекъсвания на лечението при 1,7% и намаляване на дозата при 4,2% от пациентите.

Усложнения на диабетна ретинопатия

В 2-годишно клинично проучване с подкожен семаглутид са изследвани 3 297 пациенти с диабет тип 2, с висок сърдечно-съдов риск, дълга продължителност на диабета и лошо контролирана кръвна захар. В това проучване потвърдените събития на усложнения на диабетната ретинопатия се наблюдават при повече пациенти, лекувани с подкожен семаглутид (3,0%), в сравнение с плацебо (1,8%). Това се наблюдава при пациенти, лекувани с инсулин, с известна диабетна ретинопатия. Разликата в лечението се появява рано и се запазва през цялото проучване.

В клиничните проучвания с инсулин икодек/семаглутид фаза 3а с продължителност на лечението 52 седмици, включващи 2 637 пациенти с дългогодишен захарен диабет тип 2, нежелани реакции, свързани с диабетна ретинопатия се съобщават при 9,3% от участниците, лекувани с инсулин икодек/семаглутид, и при 8,1% от участниците, лекувани с лекарства за сравнение. При участници без диабетна ретинопатия на изходно ниво, събития на диабетна ретинопатия на 52-ра седмица са наблюдавани при 5,2% в групата на инсулин икодек/семаглутид и 3,8% в групата на лекарството за сравнение. Повечето събития са леки или умерено тежки, без признаци/симптоми, и са установени при очния преглед в края на проучването.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

На мястото на инжектиране може да възникнат липодистрофия (включително липохипертрофия, липоатрофия) и кожна амилоидоза и да забавят локалната абсорбция на инсулин. Непрекъснатото редуване на мястото на инжектиране в рамките на дадената област за инжектиране може да помогне за намаляване или предотвратяване на тези реакции (вж. точка 4.4).

Повишена сърдечна честота

Повишена сърдечна честота е наблюдавана при приложение на GLP-1 рецепторните агонисти. В популацията, нелекувана преди това със семаглутид, в две от проучванията фаза 3а изчислените средни промени в пулса при приложение на инсулин икодек/семаглутид са съответно 1,59 удара в минута спрямо -0,12 удара в минута (инсулин икодек/семаглутид спрямо инсулин икодек) и 1,11 удара в минута спрямо 0,67 удара в минута (инсулин икодек/семаглутид спрямо базално-болусна инсулинова схема). Проучването фаза 3а, сравняващо инсулин икодек/семаглутид със семаглутид, показва приблизителна средна промяна в пулса -1,11 удара в минута при инсулин икодек/семаглутид и -0,40 удара в минута при семаглутид.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Хипогликемия и стомашно-чревни нежелани реакции може да се развият, ако на пациента е приложена повече от необходимата доза Kyinsu.

Хипогликемия може да се развие в последователни стадии:

- Леките хипогликемични епизоди могат да бъдат лекувани с перорално приложение на глюкоза или други продукти, съдържащи захар. Ето защо се препоръчва пациентът винаги да носи със себе си продукти, съдържащи захар.
- При тежки хипогликемични епизоди, в които пациентът не е в състояние да се лекува самостоятелно, може да се проведе лечение с глюкагон, инжектиран интрамускулно, подкожно или интраназално от обучено лице, или с глюкоза, приложена интравенозно от медицински специалист. Глюкоза трябва да се приложи интравенозно, ако пациентът не реагира на глюкагон в рамките на 10 до 15 минути. След като пациентът се върне в съзнание, се препоръчва перорално приложение на въглехидрати, за да се предотврати рецидив.

В случай на стомашно-чревни нежелани реакции трябва да се започне подходящо лечение според клиничните признаци и симптоми на пациента. За стомашно-чревните симптоми може да е необходим продължителен период на наблюдение и лечение, имайки предвид дългия полуживот на семаглутид от приблизително 1 седмица.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, инсулини и аналози за инжекционно приложение, дългодействащи,
АТС код: A10AE57.

Механизъм на действие

Инсулин икодек/семаглутид е комбинация от две активни вещества с допълващи се механизми на действие за подобряване на гликемичния контрол: инсулин икодек, базален инсулинов аналог, и семаглутид, GLP-1 рецепторен агонист.

Инсулин икодек

Бавният и постоянен глюкозопонижаващ ефект на инсулин икодек се дължи на свързването с албумин, както и на намаленото свързване с инсулиновия рецептор и понижения клирънс. Удълженият полуживот на инсулин икодек в кръвообращението и в интерстициума е резултат от образуване на депо, от което инсулин икодек се освобождава бавно и непрекъснато и се свързва специфично с инсулиновия рецептор. Когато инсулин икодек се свързва с инсулиновите рецептори при хора, това води до същите фармакологични ефекти, както човешкия инсулин.

Основното действие на инсулина, включително на инсулин икодек, е да регулира глюкозния метаболизъм. Инсулинът и неговите аналози понижават нивото на глюкозата в кръвта чрез активиране на специфични инсулинови рецептори за стимулиране на периферното усвояване на глюкозата, особено от скелетната мускулатура и мастната тъкан, както и за инхибиране на производството на глюкоза в черния дроб. Инсулинът също така инхибира липолизата и протеолизата и подобрява синтеза на протеини.

Семаглутид

Семаглутид е аналог на GLP-1 с 94% степен на хомоложност спрямо човешкия GLP-1. Семаглутид действа като GLP-1 рецепторен агонист, който селективно се свързва към GLP-1 рецептора, прицелен за естествения GLP-1, и го активира.

GLP-1 е физиологичен хормон, който има няколко действия по отношение на регулирането на нивото на глюкозата и апетита, и върху сърдечносъдовата система. Ефектите върху глюкозата и апетита се медирират специфично чрез GLP-1 рецепторите в панкреаса и мозъка.

Семаглутид понижава кръвната захар по глюкозозависим начин, като стимулира секрецията на инсулин и понижава секрецията на глюкагон, когато кръвната захар е висока. Механизмът на понижаване на кръвната захар включва и леко забавяне на изпразването на стомаха в ранната постпрандиална фаза. При хипогликемия семаглутид намалява секрецията на инсулин и не нарушава секрецията на глюкагон.

Семаглутид намалява телесното тегло и телесните мазнини чрез понижен енергиен прием, включващ цялостно намален апетит. Освен това семаглутид намалява желанието за храни с високо съдържание на мазнини.

GLP-1 рецепторите са експресирани и в сърцето, кръвоносните съдове, имунната система и бъбреците. Механизмът на действие на семаглутид вероятно е многофакторен. В клиничните проучвания непреките ефекти се дължат на благоприятния ефект на семаглутид върху плазмените липиди, пониженото систолично кръвно налягане и намаляването на възпалението, но е вероятно да има и преки ефекти. В проучвания при животни семаглутид забавя развитието

на атеросклероза, като предотвратява прогресията на аортната плака и намалява възпалението в нея.

Клиничните данни показват, че семаглутид понижава албуминурията при пациенти с бъбречно заболяване.

Фармакодинамични ефекти

Инсулин икодек/семаглутид

Влиянието на комбинацията от инсулин икодек и семаглутид върху фармакодинамиката на инсулин икодек/семаглутид не е проучено в клинично фармакологично проучване.

Клинична ефикасност и безопасност

Безопасността и ефикасността на инсулин икодек/семаглутид са оценени в три многонационални, рандомизирани, активно контролирани, паралелно-групови клинични проучвания фаза 3. В трите клинични проучвания (COMBINE 1-3) основната цел е оценката на гликемичния контрол, измерен чрез промяната в HbA_{1c} от изходното ниво до седмица 52. Тези проучвания се провеждат с различни популации от пациенти със захарен диабет тип 2, определени според предишното им антидиабетно лечение. Леченията с лекарство за сравнение се състоят от инсулин икодек, прилаган веднъж седмично (COMBINE 1), семаглутид 1 mg, прилаган подкожно (COMBINE 2) и базално-болусна схема, състояща се от инсулин гларжин 100 единици/ml и инсулин аспарт (COMBINE 3).

Във всички клинични проучвания фаза 3а началната доза инсулин икодек/семаглутид отговаря на дозова стъпка „40“ (съответстваща на 40 единици инсулин икодек и 0,114 mg семаглутид) и дозите се титрират веднъж седмично с +/- 10 дозови стъпки, кратни на 10, като се спазва схема на титриране (вж. Таблица 2).

Таблица 2: Схема на титриране на инсулин икодек/семаглутид в COMBINE 1-3

Плазмена глюкоза на гладно			Корекция на дозата
Стойност, която трябва да се използва	mmol/l	mg/dl	Дозова стъпка
Най-ниска плазмена глюкоза на гладно	< 4,4	< 80	-10
Средна стойност на плазмената глюкоза на гладно	4,4-7,2	80-130	0
	> 7,2	> 130	+10

В клиничните проучвания фаза 3 коригирането на дозата се основава на средната стойност от три самостоятелно измерени стойности на плазмената глюкоза (СИПГ) преди закуска – в деня на титрирането и в двата предходни дни.

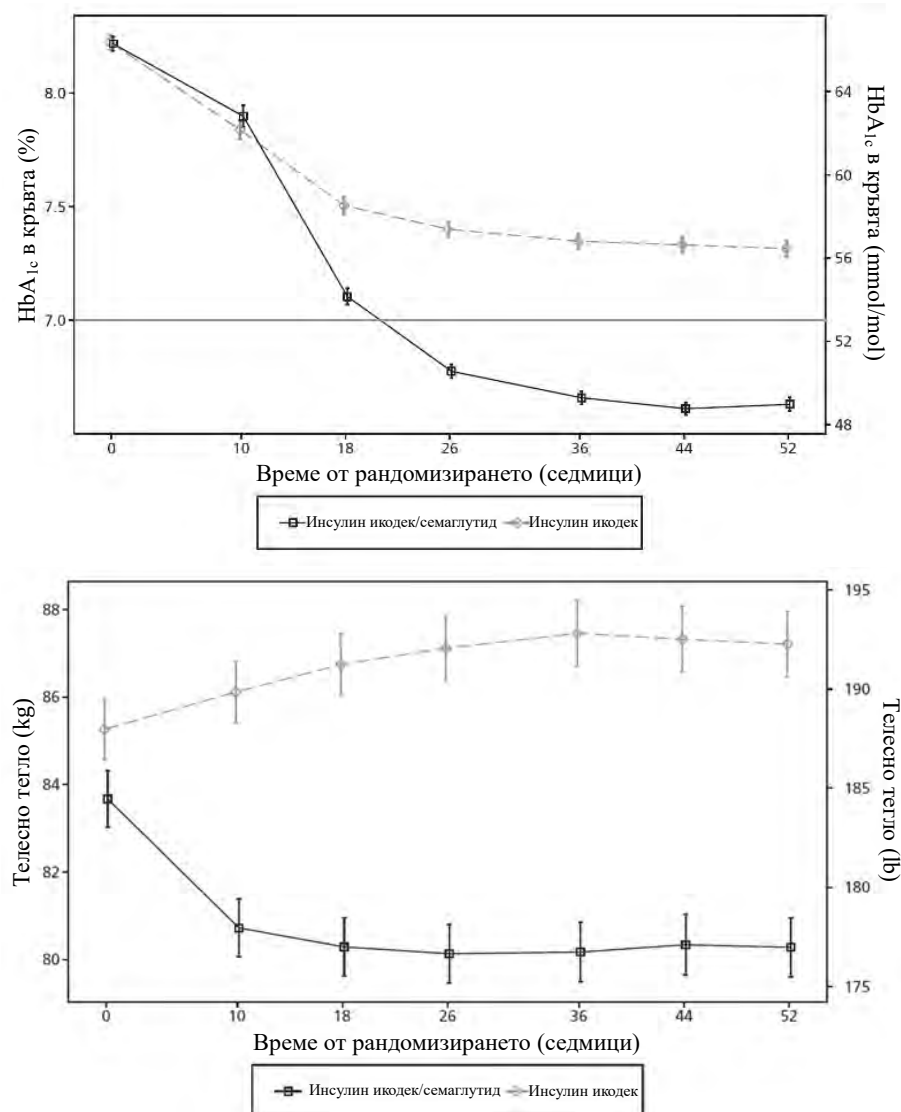
В клиничните проучвания фаза 3 при пациенти със захарен диабет тип 2 е позволено поддържане на текущото неинсулиново антидиабетно лечение при същото дозово ниво, с изключение на глиниди, сулфонилурейни производни и инхибитори на DPP-4, лечението с които е било преустановено.

Преминаване от базален инсулин: инсулин икодек/семаглутид в сравнение с базален инсулин икодек, прилаган веднъж седмично (Проучване 4591-COMBINE 1)

52-седмично рандомизирано, открито клинично проучване е проведено с пациенти със захарен диабет тип 2, недостатъчно добре контролиран с базален инсулин, които са рандомизирани да получават инсулин икодек/семаглутид или инсулин икодек, всички със (93,6%) или без (6,4%) прием на перорални антидиабетни средства. На изходно ниво пациентите са със средна

продължителност на диабета 15,34 години, средна стойност на HbA_{1c} 8,22% и среден ИТМ 29,90 kg/m².

Основните резултати от проучването са показани на Фигура 1 и в Таблица 3.



Средна стойност (символ) ± стандартна грешка до средната стойност (ленти на грешките).

Фигура 1 Средна промяна в HbA_{1c} по седмица на лечение (горе) и телесно тегло по седмица на лечение (долу) – COMBINE 1

Таблица 3 Резултати от открито (52-седмично) клинично проучване, сравняващо инсулин икодек/семаглутид, прилаган веднъж седмично с инсулин икодек, прилаган веднъж седмично, при участници със захарен диабет тип 2, недостатъчно добре контролиран с базален инсулин, прилаган ежедневно – COMBINE 1

	Инсулин икодек/семаглутид	Инсулин икодек
N (цялата анализирана група)	646	645
HbA_{1c} (%)		
Изходно ниво (средна стойност)	8,22	8,22
Край на проучването*	6,67	7,33
Промяна от изходното ниво в седмица 52*	-1,55	-0.89

	Инсулин икодек/семаглутид	Инсулин икодек
Изчислена разлика [95% CI]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	
Пациенти (%), постигащи целевите стойности на HbA _{1c}		
< 7% без хипогликемия ниво 2 или 3 и без наддаване на телесно тегло	55,7	10,2
Изчислено съотношение на шансовете [95% CI]	11,1 [8,22; 15,1] ⁶	
Плазмена глюкоза на гладно (ПГГ) (mmol/l)		
Край на проучването*	6,92	7,06
Промяна от изходното ниво в седмица 52*	-1,68	-1,54
Изчислена разлика [95% CI]	-0,14 [-0,38; 0,10] ⁶	
Период със стойности в диапазона 3,9 – 10,0 mmol/l (70 – 180 mg/dl) (%)		
Седмици 48 – 52*	73,3	61,8
Изчислена разлика [95% CI]	11,5 [9,35; 13,7] ^{6, B}	
Телесно тегло (kg)		
Изходно ниво (средна стойност)	83,67	85,26
Промяна от изходното ниво в седмица 52*	-3,70	1,89
Изчислена разлика [95% CI]	-5,59 [-6,14; -5,04] ^a	
Честота на хипогликемичните епизоди на ПГЕ*		
Ниво 2 или ниво 3 (% пациенти*)	7,1	20,8
Честота на хипогликемия	0,153	0,68
Изчислено съотношение на честотите [95% ДИ]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Седмична доза базален инсулин (U)		
Седмица 50 – 52 (средна стойност)*	182	355
Изчислена разлика [95% CI]	-172 [-190; -155] ⁶	

ПГЕ = пациентогодини експозиция

* средна стойност, изчислена по метода на най-малките квадрати (Least Squares, LS)

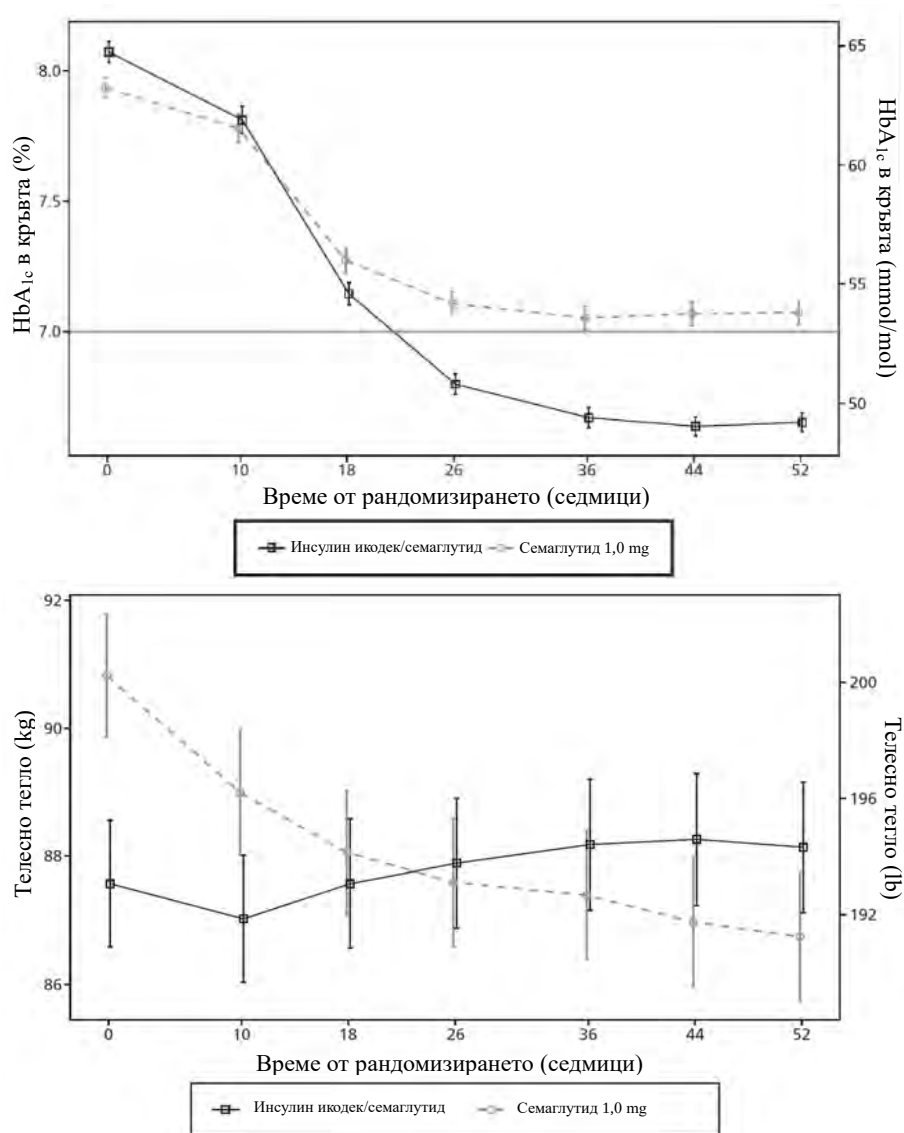
^a С контролиране за множественост.

^б Без контролиране за множественост.

^в 11,5% съответства на приблизително 166 минути повече, изразходвани в рамките на диапазона, на ден.

Преминаване от GLP-1 рецепторен агонист: инсулин икодек/семаглутид в сравнение с GLP-1 рецепторен агонист (Проучване 4592-COMBINE 2)

В 52-седмично рандомизирано, открито клинично проучване, безопасността и ефикасността на инсулин икодек/семаглутид се сравнява със семаглутид, прилаган веднъж седмично, при пациенти със захарен диабет тип 2 с недостатъчно добър гликемичен контрол при лечение с GLP-1 рецепторен агонист. Проучването оценява ефективността и на двете лечения – със (95,6%) или без (4,4%) приложение на перорални антидиабетни средства. На изходно ниво пациентите са със средна продължителност на диабета 12,64 години, средна стойност на HbA_{1c} 8,0% и среден ИТМ 31,11 kg/m².



Средна стойност (символ) $\pm$ стандартна грешка на средната стойност (ленти на грешките).

Фигура 2 Средна промяна в HbA_{1c} по седмица на лечение (горе) и телесно тегло по седмица на лечение (долу) – COMBINE 2

Таблица 4 Резултати от открито (52-седмично) клинично проучване, сравняващо инсулин икодек/семаглутид, прилаган веднъж седмично, със семаглутид, прилаган веднъж седмично, при участници със захарен диабет тип 2, недостатъчно добре контролиран с GLP-1 рецепторен агонист – COMBINE 2

	Инсулин икодек/семаглутид	Семаглутид 1 mg
N (цялата анализирана група)	342	341
HbA _{1c} (%)		
Изходно ниво (средна стойност)	8,07	7,93
Край на проучването*	6,65	7,10
Промяна от изходното ниво в седмица 52*	-1,35	-0,90
Изчислена разлика [95% CI]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Пациенти (%), постигащи целевите стойности на HbA _{1c}		
< 7% без хипогликемия ниво 2 или 3 и без наддаване на телесно тегло в седмица 52*	30,2	40,5

	Инсулин икодек/семаглутид	Семаглутид 1 mg
Изчислено съотношение на шансовете [95% CI]	0,64 [0,46; 0,88] ⁶	
Плазмена глюкоза на гладно (ПГГ) (mmol/l)		
Край на проучването*	6,98	8,05
Промяна от изходното ниво*	-2,48	-1,41
Изчислена разлика [95% CI]	-1,07 [-1,37; -0,76] ⁶	
Телесно тегло (kg)		
Изходно ниво (средна стойност)	87,58	90,82
Промяна от изходното ниво в седмица 52*	0,84	-3,70
Изчислена разлика [95% CI]	4,54 [3,84; 5,23] ⁶	
Честота на хипогликемичните епизоди на ПГЕ*		
Ниво 2 или ниво 3 (% пациенти*)	3,5	3,8
Честота на хипогликемия	0,0399	0,0334
Изчислено съотношение на честотите [95% CI]	1,20 [0,53; 2,69] ⁶	

ПГЕ = пациентогодини експозиция.

* Средна стойност, изчислена по метода на най-малките квадрати (LS)

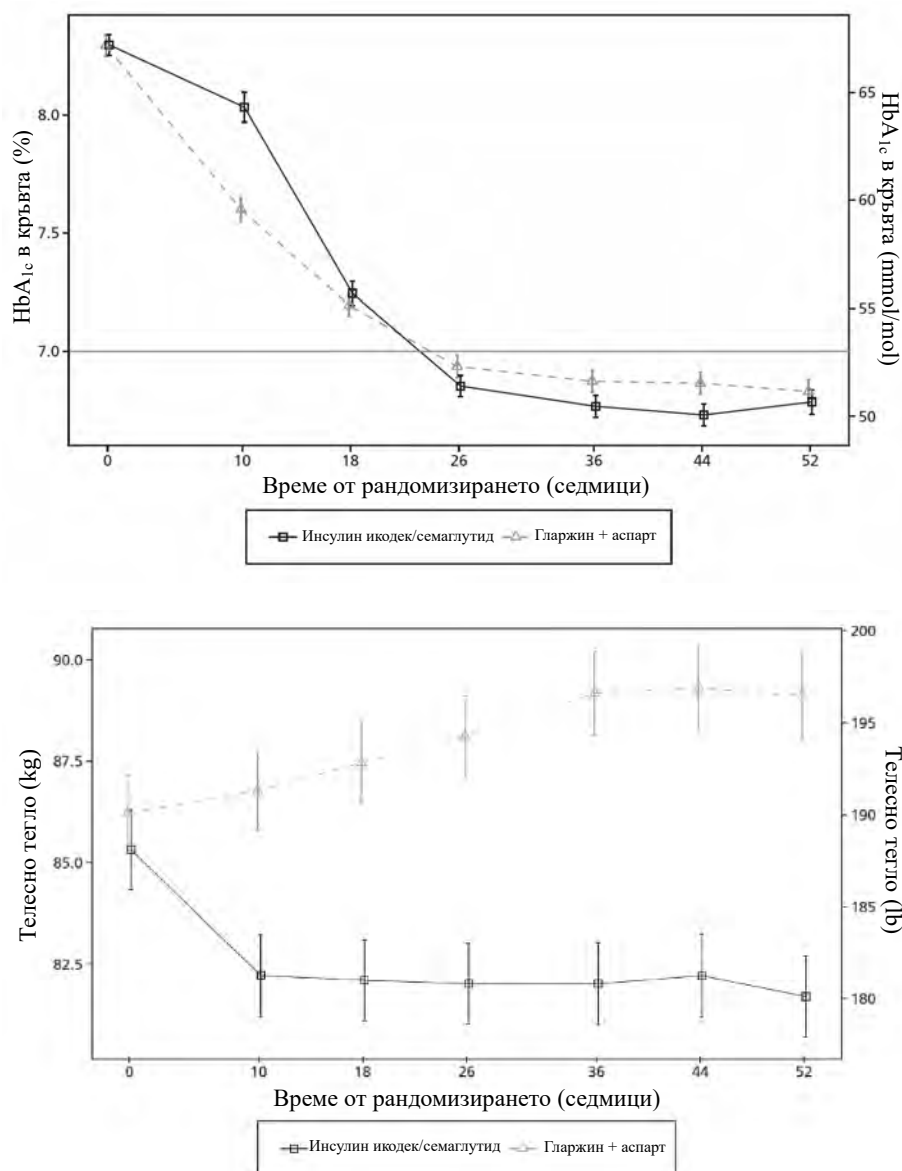
^а С контролиране за множественост.

^б Без контролиране за множественост.

Преминаване от схема с инсулин, включително базален инсулин: инсулин икодек/семаглутид в сравнение с базално-болусна схема (Проучване 4593- COMBINE 3)

52-седмично рандомизирано, открито клинично проучване е проведено при пациенти със захарен диабет тип 2, недостатъчно добре контролиран с базален инсулин, които са рандомизирани да получават инсулин икодек/семаглутид или базално-болусна инсулинова схема, всички със (95,3%) или без (4,7%) лечение с перорални антидиабетни средства. Базално-болусната инсулинова схема се състои от базален инсулин, прилаган ежедневно (инсулин гларжин 100 единици/ml), в комбинация с болус инсулин (инсулин аспарт). На изходно ниво пациентите са със средна продължителност на диабета 14,42 години, средна стойност на HbA_{1c} 8,30% и среден ИТМ 30,39 kg/m².

Основните резултати от проучването са показани на Фигура 3 и в Таблица 5.



Средна стойност (символ) $\pm$ стандартна грешка на средната стойност (ленти на грешките).

Фигура 3 Средна промяна в HbA_{1c} по седмица на лечение (горе) и телесно тегло по седмица на лечение (долу) – COMBINE 3

Таблица 5 Резултати от открито (52-седмично) клинично проучване, сравняващо инсулин икодек/семаглутид, прилаган веднъж седмично, с инсулин гларжин в комбинация с инсулин аспарт, прилагани ежедневно, при участници със захарен диабет тип 2, недостатъчно добре контролиран с базален инсулин, прилаган ежедневно – COMBINE 3

достигат по добре контролиран с базален инсулин, прилаган ежедневно COMBINE 3		
	Инсулин икодек/семаглутид	Базално-болусна инсулинова схема
N (цялата анализирана група)	340	339
HbA _{1c} (%)		
Изходно ниво (средна стойност)	8,30	8,29
Край на проучването*	6,83	6,89
Промяна от изходното ниво в седмица 52*	-1,47	-1,40
Изчислена разлика [95% CI]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
Пациенти (%), постигащи целевите стойности на HbA _{1c}		
< 7% без хипогликемия от ниво 2 или 3 и без наляване на телесно тегло*	50,1	5,95

	Инсулин икодек/семаглутид	Базално-болусна инсулинова схема
Изчислено съотношение на шансовете [95% CI]	15,9 [9,75; 25,8] ^в	
Плазмена глюкоза на гладно (ПГГ) (mmol/l)		
Край на проучването*	7,12	7,10
Промяна от изходното ниво в седмица 52*	-1,56	-1,58
Изчислена разлика [95% CI]	0,02 [-0,34; 0,38] ^в	
Период със стойности в диапазона 3,9 – 10,0 mmol/l (70 – 180 mg/dl) (%)		
Седмици 48 – 52*	68,6	66,4
Изчислена разлика [95% CI]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{в, г}	
Телесно тегло (kg)		
Изходно ниво (средна стойност)	85,32	86,22
Промяна от изходното ниво в седмица 52*	-3,56	3,16
Изчислена разлика [95% CI]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^б	
Честота на хипогликемичните епизоди на ПГЕ*		
Ниво 2 или ниво 3 (% пациенти*)	10,0	58,5
Честота на хипогликемия	0,257	2,18
Изчислено съотношение на честотите [95% CI]	0,12 [0,08; 0,17] ^б	
Седмична доза инсулин (обща) (U)		
Седмица 50 – 52 (средна стойност)*	196	466 ^д
Изчислена разлика [95% CI]	-270 [-303; -236] ^б	

ПГЕ = пациентогодини експозиция.

* Средна стойност, изчислена по метода на най-малките квадрати (LS)

^а С контролиране за множественост. Граница за не по-малка ефикасност 0,3%.

^б С контролиране за множественост.

^в Без контролиране за множественост.

^г 2,21% съответства на приблизително 31 минути, прекарани повече в обхвата на ден.

^д Общата седмична доза инсулин за компаратора включва болус и базален инсулин.

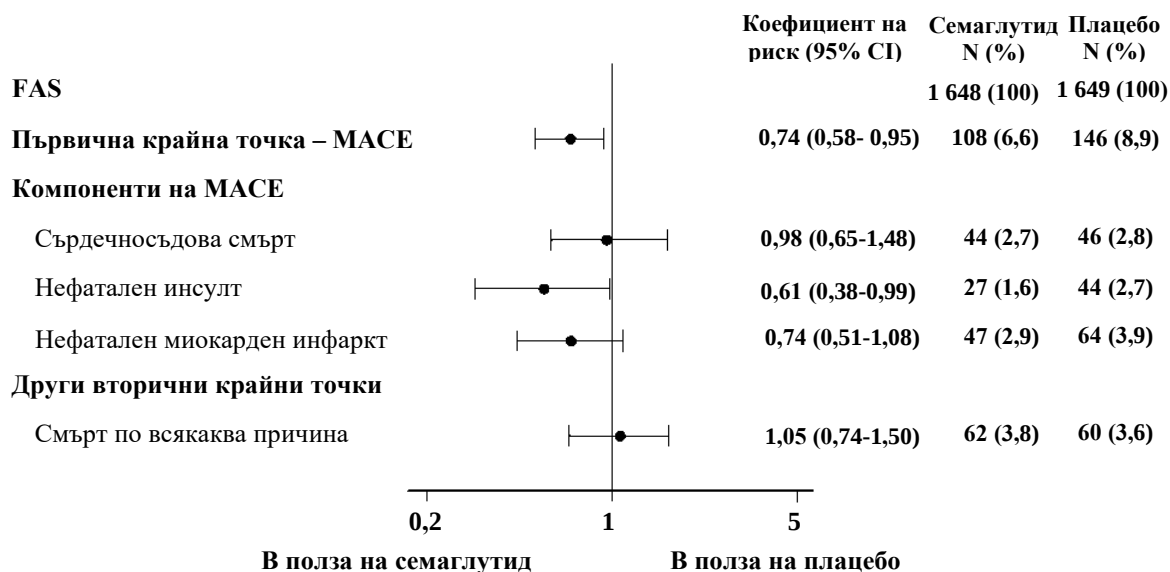
Сърдечносъдови резултати в програмата SUSTAIN (семаглутид)

Не са провеждани клинични проучвания по отношение на сърдечносъдовите резултати при приложение на инсулин икодек/семаглутид. Ефектът на семаглутид, монокомпонент на инсулин икодек/семаглутид, върху сърдечносъдовите събития при възрастни със захарен диабет тип 2, които са с установено сърдечносъдово (СС) заболяване или с риск от СС заболяване, е оценен в проучването SUSTAIN 6 (проучване за сърдечносъдови резултати при лечение със семаглутид, прилаган подкожно веднъж седмично).

Проучването SUSTAIN 6 е 104-седмично плацебо-контролирано, двойносляпо проучване при 3 297 пациенти със захарен диабет тип 2 с висок сърдечносъдов риск. Тези пациенти са рандомизирани да получават семаглутид 0,5 mg, прилаган подкожно веднъж седмично, семаглутид 1 mg, прилаган подкожно веднъж седмично, или съответстващо плацебо, в допълнение към стандартни грижи, проследявани от този момент нататък в продължение на 2 години.

Изследваната популация е разпределена по възраст като: 1 598 пациенти (48,5%) ≥ 65 години, 321 (9,7%) ≥ 75 години и 20 (0,6%) ≥ 85 години. Има 2 358 пациенти с нормална бъбречна функция или с лека степен на бъбречно увреждане, 832 са с умерена степен и 107 са с тежка степен или с терминален стадий бъбречно увреждане. Има 61% мъже, средната възраст е 65 години, а средният ИТМ е 33 kg/m². Средната продължителност на диабета е 13,9 години.

Първичната крайна точка е времето от рандомизирането до първата поява на голямо нежелано сърдечносъдово събитие (MACE): сърдечносъдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт (Фигура 4).



Фигура 4 Диаграма на Forest: анализи на времето до първата поява на съставния резултат, неговите компоненти и смърт по всякаква причина (SUSTAIN 6)

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата освобождава от задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с инсулин икодек/семаглутид във всички подгрупи на педиатричната популация при захарен диабет тип 2 (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Имуногенност

При пациенти със захарен диабет тип 2 лечението с инсулин икодек/семаглутид индуцира образуване на антилекарствени антитела (АЛА), както срещу инсулин икодек, така и срещу семаглутид, прилагани подкожно. При пациентите, нелекувани преди това с инсулин, 68,2% образуват антитела срещу инсулин икодек (COMBINE 2). При пациентите, лекувани преди това с инсулин, 72,5% образуват антитела срещу инсулин икодек (COMBINE 1). Повечето пациенти, положителни за антитела срещу инсулин икодек, проявяват също кръстосана реактивност спрямо човешки инсулин. Титрите на АЛА достигат пикови нива малко след 6-10 седмици на лечение и след това намаляват.

Антителата срещу инсулин икодек не изглежда да са свързани с повишен риск от реакции на мястото на инжектиране, свръхчувствителност или хипогликемични епизоди. Поради ограничения брой случаи не могат да бъдат направени категорични заключения относно връзката между промяната в титрите на антителата спрямо изходното ниво и показателите за ефикасност. Въпреки това находките по отношение на имуногенността в програмата за клинично разработване на инсулин икодек за 26-седмичен период не показват никаква връзка между промяната в антителата срещу инсулин икодек и показателите за ефикасност.

Образуване на антитела срещу семаглутид при лечение с инсулин икодек/семаглутид възниква рядко, тъй като само 1,4% образуват антитела срещу семаглутид, предимно с преходен характер. Броят на случаите е твърде нисък, за да има възможност да се извършат подходящи оценки на връзките с показателите за ефикасност и безопасност. В програмата за клинично разработване на семаглутид за подкожно приложение не се установява ефект върху експозицията на семаглутид, HbA_{1c} или профила на безопасност на семаглутид и няма доказана връзка с нежелани реакции, свързани с имуногенността.

5.2 Фармакокинетични свойства

Следната информация отразява фармакокинетичните свойства на инсулин икодек/семаглутид, освен ако не е посочено, че представените данни са от самостоятелно приложение на инсулин икодек или семаглутид.

Фармакокинетичният профил на инсулин икодек/семаглутид съответства на приложение веднъж седмично, а клинична концентрация в стационарно състояние на инсулин икодек и семаглутид се достига след 3-4 седмици на приложение веднъж седмично.

Ефектът на АЛА не се счита за клинично значим за фармакокинетиката на семаглутид или инсулин икодек.

Абсорбция

В клинични фармакологични проучвания общата експозиция (относителна бионаличност) на инсулин икодек и семаглутид не се повлиява по клинично значим начин, когато се прилагат като инсулин икодек/семаглутид в сравнение с отделно приложение на инсулин икодек и семаглутид.

Не се наблюдават клинично значими разлики в изчислената максимална концентрация и времето до достигане на максимална концентрация на инсулин икодек след приложение на инсулин икодек/семаглутид и отделно приложение на инсулин икодек.

Максималната концентрация на семаглутид е по-висока (до 2 пъти след единична доза и се оценява на 1,5 пъти в стационарно състояние), а времето до достигане на максимална концентрация настъпва по-рано след приложение на инсулин икодек/семаглутид в сравнение с отделно приложение на семаглутид.

Разпределение

Инсулин икодек и семаглутид се свързват екстензивно с плазмените протеини (> 99% и за двете).

Биотрансформация

Разграждането на инсулин икодек е подобно на това на човешкия инсулин; всички образувани метаболити са неактивни.

Семаглутид екстензивно се метаболизира чрез протеолитично разцепване на пептидната верига и последващо бета-окисление на страничната верига от мастни киселини. В метаболизма на семаглутид се очаква да участва ензимът неутрална ендопептидаза (NEP).

Елиминиране

Инсулин икодек и семаглутид имат полуживот на елиминиране приблизително 1 седмица след подкожно приложение.

В клинично проучване с единична подкожна доза радиоизотопно маркиран семаглутид, е установено, че първичните пътища на екскреция на веществата, свързани с метаболизма на семаглутид, са чрез урината и изпражненията – приблизително 2/3 от тези вещества се отделят с урината и около 1/3 с изпражненията. Приблизително 3% от дозата се отделя като непроменен семаглутид с урината. При пациенти с диабет тип 2 клирънсът на семаглутид е приблизително 0,05 l/h. С полуживот на елиминиране приблизително 1 седмица семаглутид остава в кръвообращението около 5 седмици след последната доза.

Линейност/нелинейност

Експозицията на инсулин икодек се увеличава пропорционално на дозата инсулин икодек/семаглутид в рамките на изследвания дозов диапазон (40-350 U). Експозицията на семаглутид се увеличава приблизително пропорционално на дозата инсулин икодек/семаглутид в рамките на изследвания дозов диапазон (0,1-1 mg).

Специални популации

Възраст, пол и етнически произход

Възрастта (22-87 години), полът, расата (бели, чернокожи или афроамериканци, от китайски, японски и друг азиатски произход) и етническата принадлежност (от испански или латиноамерикански произход и такива, които не са) нямат клинично значим ефект върху фармакокинетиката на инсулин икодек/семаглутид на базата на резултатите от популационен фармакокинетичен анализ.

Бъбречно увреждане

Като цяло, на базата на популационен фармакокинетичен анализ, фармакокинетичните свойства на инсулин икодек и семаглутид, след приложение на инсулин икодек/семаглутид, се запазват и няма клинично значима разлика между участниците с нормална бъбречна функция и пациентите с бъбречно увреждане, въпреки че опитът при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест е ограничен.

Инсулин икодек

Няма разлика във фармакокинетиката на инсулин икодек между здрави участници и пациенти с бъбречно увреждане.

Семаглутид

Бъбречното увреждане не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид.

Това е установено с единична доза 0,5 mg семаглутид, приложена подкожно, при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане (лека, умерена, тежка или пациенти на диализа) в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Това е установено също и по данни от проучвания фаза 3a при участници със захарен диабет тип 2 и бъбречно увреждане, въпреки че опитът при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест е ограничен.

Чернодробно увреждане

Инсулин икодек

Няма разлика във фармакокинетиката на инсулин икодек между здрави участници и пациенти с чернодробно увреждане.

Семаглутид

Чернодробното увреждане не оказва влияние върху експозицията на семаглутид.

Фармакокинетиката на семаглутид е оценена при пациенти с различна степен на чернодробно увреждане (лека, умерена, тежка) в сравнение с участници с нормална чернодробна функция в клинично проучване с единична доза семаглутид 0,5 mg, приложена подкожно.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклиничните данни за инсулин икодек/семаглутид не показват особен риск по отношение на безопасността при хора на базата на проучвания за токсичност при многократно прилагане.

Инсулин икодек

Неклиничните данни за монокомпонента инсулин икодек не показват особен риск по отношение на безопасността при хора на базата на фармакологичните проучвания за безопасност, проучванията за токсичност при многократно прилагане и репродуктивна токсичност. Съотношението на митогенната и метаболитната активност на инсулин икодек е сравнимо с това на човешкия инсулин.

Семаглутид

Неклиничните данни за монокомпонента семаглутид не показват особен риск по отношение на безопасността при хора на базата на фармакологичните проучвания за безопасност, проучванията за токсичност при многократно приложение или генотоксичност.

Нелеталните тиреоидни С-клетъчни тумори, наблюдавани при гризачи, са ефект на класа GLP-1 рецепторни агонисти. В 2-годишни проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки семаглутид причинява тиреоидни С-клетъчни тумори при клинично значими експозиции. Не са наблюдавани други тумори, свързани с лечението. С-клетъчните тумори при гризачи се причиняват по негенотоксичен, специфичен, медиран от GLP-1 рецептора механизъм, към който гризачите са особено чувствителни. Смята се, че значимостта за хората е малка, но не може да се изключи напълно.

В проучвания по отношение на фертилитета при плъхове, семаглутид не влияе върху способността за размножаване или фертилитета на мъжките индивиди. При женски плъхове са наблюдавани удължаване на естралния цикъл и слабо намаляване на жълтото тяло (овулации) при дози, свързани с намаляване на телесното тегло при майката.

В проучвания за ембриофеталното развитие при плъхове, семаглутид причинява ембриотоксичност при експозиции под клинично значимите. Семаглутид води до значително намаляване на телесното тегло на майката, както и на преживяемостта и растежа на ембрионите. При фетуси се наблюдават тежки скелетни и висцерални малформации, включително ефекти върху дългите кости, ребрата, прешлените, опашката, кръвоносните съдове и мозъчните вентрикули. Механистичните оценки показват, че ембриотоксичността се дължи на медирано от GLP-1 рецептора нарушение на снабдяването на ембриона с хранителни вещества през жълтъчната торбичка на плъха. Поради различията в анатомията и функционирането на жълтъчната торбичка при отделните видове, както и поради недостатъчната експресия на рецептора за GLP-1 в жълтъчната торбичка на нечовекоподобни примати, се счита, че няма голяма вероятност за значимост на този механизъм за хората. Въпреки това не може да бъде изключен пряк ефект на семаглутид върху фетуса.

В проучвания за токсичност за развитието на зайци и дългоопашати макаци се наблюдават по-честа загуба на плода и слабо повишена честота на фетални аномалии при клинично значими експозиции. Находките съответстват на значителното намаляване на телесното тегло на майката с до 16%. Не е известно дали тези ефекти са свързани с понижената консумация на храна от майката като пряк ефект от GLP-1.

Постнаталният растеж и развитие са оценени при дългоопашати макаци. Новородените са малко по-малки при раждане, но се възстановяват в периода на лактация.

При ювенилни плъхове семаглутид забавя половото съзряване, както при мъжките, така и при женските индивиди. Това забавяне няма влияние както върху фертилитета и репродуктивната способност при двата пола, така и върху способността за запазване на бременността при женските.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Цинков ацетат
Глицерол (Е 422)
Фенол
Метакрезол
Натриев хлорид
Натриев хидроксид (за корекция на рН) (Е 524)
Хлороводородна киселина (за корекция на рН) (Е 507)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

Kyinsu не трябва да се добавя към инфузионни течности.

6.3 Срок на годност

3 години.

Срок на годност след първо отваряне на писалката

След първо отваряне или ако се носи като резерва, лекарственият продукт може да се съхранява максимум:

- 6 седмици (Kyinsu (700 единици + 2 mg)/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (0,43 ml)).
- 8 седмици (Kyinsu (700 единици + 2 mg)/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка (1,5 ml и 1 ml)).

Да се съхранява под 30°C.

Може да се съхранява в хладилник (2°C - 8°C).

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

6.4 Специални условия на съхранение

Преди първо отваряне

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

Да не се замразява. Да се съхранява далеч от замразяващия елемент.

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

След първо отваряне или когато се носи като резерва

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

6.5 Вид и съдържание на опаковката

0,43 ml, 1 ml или 1,5 ml разтвор в патрон (стъкло тип I) с бутало (хлоробутил) и ламиниран гумен диск (бромобутил), съдържащи се в предварително напълнена многодозова писалка за еднократна употреба, изработена от полипропилен, полиоксиметилен, поликарбонат-акрилонитрил бутадиен стирен и акрилонитрил бутадиен стирен.

Предварително напълнената писалка е предназначена за употреба с игли 30G, 31G и 32G за еднократна употреба с дължина до 8 mm.

Тялото на писалката е зелено, а етикетът на писалката е розов с оцветено в синьо квадратче за открояване на количеството на активното вещество в дозова единица на лекарствената форма. Външната опаковка е розова, като количеството на активното вещество в дозова единица на лекарствената форма е посочено в оцветено в синьо квадратче.

Видове опаковки

Kyinsu предварително напълнена писалка, съдържаща 300 единици инсулин икодек и 0,86 mg семаглутид в 0,43 ml разтвор

- 1 предварително напълнена писалка без игли.
- 1 предварително напълнена писалка с 6 игли NovoFine Plus за еднократна употреба.

Kyinsu предварително напълнена писалка, съдържаща 700 единици инсулин икодек и 2 mg семаглутид в 1 ml разтвор

- 1 предварително напълнена писалка без игли.
- 1 предварително напълнена писалка с 9 игли NovoFine Plus за еднократна употреба.

Kyinsu предварително напълнена писалка, съдържаща 1 050 единици инсулин икодек и 3 mg семаглутид в 1,5 ml разтвор

- 1 предварително напълнена писалка без игли.
- 1 предварително напълнена писалка с 9 игли NovoFine Plus за еднократна употреба.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Този лекарствен продукт е предназначен за употреба само от едно лице.

Kyinsu не трябва да се използва, ако разтворът не изглежда бистър и безцветен или почти безцветен.

Kyinsu не трябва да се използва, ако е бил замразен.

Преди всяка инжекция трябва винаги да се поставя нова игла.

Иглите не трябва да се използват повторно. Иглите трябва да се изхвърлят веднага след употреба.

В случай на запушени игли пациентите трябва да следват указанията, описани в указанията за употреба в края на листовката.

За подробни указания за употреба вижте края на листовката.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Дания

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1992/001
EU/1/25/1992/002
EU/1/25/1992/003
EU/1/25/1992/004
EU/1/25/1992/005
EU/1/25/1992/006

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

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА И
ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активните вещества

Novo Nordisk A/S
Hallas Alle 1
DK-4400 Kalundborg
Дания

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Дания

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА
НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

ПРУ трябва да предостави обучително ръководство преди пускането на пазара, насочено към всички пациенти, които ще бъдат лекувани с Kyinsu. Обучителното ръководство е насочено към повишаване на осведомеността и описване на ключовите точки по отношение на употребата, за да се сведе до минимум рискът от лекарствени грешки поради объркване и по време на преминаване от друго инжекционно лечение на диабет към Kyinsu, прилаган веднъж седмично, при възрастни със захарен диабет тип 2.

Обучителното ръководство съдържа информация и указания, свързани със следните ключови елементи:

За лекарствена грешка по време на преминаване от друго инжекционно лечение на диабет:

- Указания, уточняващи, че дозата Kyinsu се коригира по различен начин отколкото при другите инжекционни лекарства за диабет.
- Указания за строго спазване на схемата на прилагане веднъж седмично, както е предписано от медицинския специалист.
- Указания за това, че преди инжектиране на седмичната доза трябва да се проверява коя дозова стъпка е избрана.
- Указания винаги да се използват дозовият брояч и стрелката на дозата за набиране на дозата. Да не се броят прищракованията на писалката за набиране на дозата.

За лекарствени грешки поради объркване:

- Указания винаги да се проверява етикетът на продукта преди всяка инжекция, за да се избегне случайното объркване между Kyinsu и други инжекционни лекарства за диабет.

ПРУ трябва да съгласува окончателното съдържание на обучителното ръководство, заедно с плана за комуникация с Националния компетентен орган във всяка държава членка, преди разпространението на обучителното ръководство в държавата членка.

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kyinsu (700 единици + 2 mg)/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
инсулин икодек/семаглутид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНИТЕ ВЕЩЕСТВА

1 ml разтвор съдържа 700 единици инсулин икодек и 2 mg семаглутид.

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 300 единици инсулин икодек и 0,86 mg семаглутид в 0,43 ml разтвор.

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 700 единици инсулин икодек и 2 mg семаглутид в 1 ml разтвор.

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1 050 единици инсулин икодек и 3 mg семаглутид в 1,5 ml разтвор.

Дозова стъпка „10“ съдържа 10 единици инсулин икодек и 0,029 mg семаглутид.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Цинков ацетат, глицерол, фенол, метакрезол, натриев хлорид, натриев хидроксид (за корекция на pH), хлороводородна киселина (за корекция на pH), вода за инжекции. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

FlexTouch

1 x 0,43 ml предварително напълнена писалка

1 x 0,43 ml предварително напълнена писалка с 6 игли за еднократна употреба

1 x 1 ml предварително напълнена писалка

1 x 1 ml предварително напълнена писалка с 9 игли за еднократна употреба

1 x 1,5 ml предварително напълнена писалка

1 x 1,5 ml предварително напълнена писалка с 9 игли за еднократна употреба

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
подкожно приложение

веднъж седмично

Писалката показва деления, отговарящи на дозови стъпки.
Всяко деление (дозова стъпка) е кратно на 10.

Отворете тук

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Да се използва само бистър, безцветен или почти безцветен разтвор

За употреба само от едно лице

Да се използва нова игла за всяка инжекция

Иглите не са включени

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

След първо отваряне: да се използва в рамките на 6 седмици (предварително напълнена писалка 0,43 ml)

След първо отваряне: да се използва в рамките на 8 седмици (предварително напълнени писалки 1 ml и 1,5 ml)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

Да не се замразява.

След първо отваряне:

Да се съхранява под 30°C.

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

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

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

Изхвърляйте иглата безопасно след всяка инжекция.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
DK-2880 Bagsvaerd
Дания

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/25/1992/001 1 предварително напълнена писалка 0,43 ml без игли
EU/1/25/1992/002 1 предварително напълнена писалка 0,43 ml с 6 игли за еднократна употреба
EU/1/25/1992/003 1 предварително напълнена писалка 1 ml без игли
EU/1/25/1992/004 1 предварително напълнена писалка 1 ml с 9 игли за еднократна употреба
EU/1/25/1992/005 1 предварително напълнена писалка 1,5 ml без игли
EU/1/25/1992/006 1 предварително напълнена писалка 1,5 ml с 9 игли за еднократна употреба

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Кинсу

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

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

ЕТИКЕТ НА ПИСАЛКАТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kyinsu (700 единици + 2 mg)/ml инжекционен разтвор
инсулин икодек/семаглутид
FlexTouch
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

подкожно приложение
веднъж седмично

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: Информация за пациента

Kyinsu (700 единици + 2 mg)/ml инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

инсулин икодек/семаглутид
(insulin icodec/semaglutide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

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

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Kyinsu и за какво се използва

Kyinsu е лекарство за лечение на диабет, съдържащо две активни вещества:

- Инсулин икодек: заместител на инсулина, който действа по същия начин като естествено произвеждания инсулин, но действа за по-дълго време. Той помага да се контролира количеството на кръвната захар в организма Ви.
- Семаглутид: вещество, което действа като хормона GLP-1 в организма Ви. Намалява нивото на кръвната Ви захар, когато е твърде високо.

Kyinsu се използва за контрол на високите нива на кръвната захар при възрастни с диабет тип 2, които не се контролират от базален инсулин или глюкагоноподобен пептид 1 (GLP-1). Kyinsu се използва за лечение на диабет заедно с диета, физически упражнения и перорални (приемани през устата) лекарства за лечение на диабет.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Kyinsu

Не използвайте Kyinsu

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

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, **преди да използвате Kyinsu**, ако:

- имате диабет тип 1 - заболяване, при което организмът Ви не произвежда достатъчно инсулин.
- имате диабетна кетоацидоза – усложнение на диабета, причиняващо натрупване в кръвта на по-голямо количество вещество с киселинни свойства.
- имате ниска кръвна захар. Това може да се случи, когато дозата Ви Kyinsu е твърде висока, ако пропуснете хранене или ако сте имали непланирано, тежко физическо натоварване - следвайте съветите в края на тази листовка в „Твърде ниско ниво на кръвната захар (хипогликемия)“.
- имате висока кръвна захар – следвайте съвета по-долу в края на тази листовка в „Твърде високо ниво на кръвната захар (хипергликемия)“.
- имате тежка сърдечна недостатъчност.
- приемате пиоглитазон. Когато пиоглитазон се използва заедно с инсулин, трябва да се подхожда с повишено внимание – вижте „Други лекарства и Kyinsu“ по-долу.
- имате проблеми с очите. Внезапното подобряване на контрола на кръвната захар може да доведе до временно влошаване на диабетната очна ретинопатия. Това заболяване на очите може да причини загуба на зрение и слепота при хора с диабет. Говорете с Вашия лекар, ако имате проблеми с очите.

Уверете се, че използвате правилното лекарство. Винаги проверявайте етикета на писалката преди всяка инжекция, за да избегнете объркване между Kyinsu и други лекарства.

Потребителите, които са слепи или с лошо зрение, трябва да получат помощ от човек с добро зрение, който е обучен да използва предварително напълнената писалка.

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра **по време на лечението с Kyinsu**, ако имате:

- силна и продължаваща болка в областта на стомаха. Това може да е признак на възпален панкреас (остър панкреатит).
- загуба на течности от организма Ви (дехидратация), напр. в случай на повръщане и диария. Важно е да пиете много течности, особено през първите седмици от лечението с Kyinsu. Това е особено важно, ако имате проблеми с бъбреците.
- промени в кожата на мястото на инжектиране: мястото на инжектиране трябва да се сменя редовно, за да се помогне за предотвратяване на промени в мастната тъкан под кожата. Такива промени включват удебеляване, свиване на кожата или образуване на бучки под кожата. Kyinsu може да не действа много добре, ако го инжектирате в област с бучки (вижте точка 3 „Как да използвате Kyinsu“). Ако в момента инжектирате в област с бучки, преди да започнете да инжектирате в друга област, свържете се с Вашия лекар. Вашият лекар може да Ви посъветва да проверите кръвната си захар по-внимателно и да коригирате дозата на Kyinsu или на друго лекарство за диабет.

Преминаване от други инжекционни лекарства за диабет

Важно е винаги да проверявате дали инжектирате предписаната Ви доза, когато преминавате от друго инжекционно лекарство за диабет, прилагано ежедневно или веднъж седмично към Kyinsu, прилаган веднъж седмично. Винаги следвайте препоръките на Вашия лекар за това колко лекарство трябва да инжектирате (вижте точка 3). Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако не сте сигурни как да използвате Kyinsu.

Храна или течност, проникнали в белите дробове по време на анестезия

Някои пациенти, използващи лекарства като семаглутид (едно от активните вещества в Kyinsu), са имали проблеми в следствие на проникнала храна или течност от стомаха в белите им дробове, докато са били под обща анестезия или дълбока седация. Кажете на Вашия медицински специалист, че използвате Kyinsu, преди да се подложите на процедура, която изисква обща анестезия или дълбока седация.

Антитела срещу Kyinsu

Лечението с Kyinsu може да стане причина организмът да започне да произвежда антитела срещу инсулина или хормона GLP-1. Много рядко това може да наложи промяна на Вашата доза Kyinsu.

Деца и юноши

Не прилагайте това лекарство на деца и юноши на възраст под 18 години. Няма опит от употреба на Kyinsu в тази възрастова група.

Други лекарства и Kyinsu

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате някакви други лекарства. Някои лекарства повлияват нивото на кръвната Ви захар, това може да означава, че Вашата доза Kyinsu трябва да се промени.

Ако сте на **лечение с базален инсулин или GLP-1 рецепторен агонист**, обсъдете с Вашия лекар кога трябва да спрете лечението с базалния инсулин и GLP-1 рецепторния агонист, преди да започнете лечение с Kyinsu.

По-долу са изброени най-често срещаните лекарства, които може да повлияят на лечението Ви с Kyinsu.

Може да се нуждаете от по-ниска доза Kyinsu, ако използвате:

- други лекарства за диабет (през устата или с инжекция);
- сулфонамиди – за бактериални инфекции;
- анаболни стероиди (като тестостерон);
- бета-блокери – за високо кръвно налягане, сърдечно заболяване или други заболявания. Тези лекарства може да затруднят разпознаването на предупредителните признаци на ниско ниво на кръвната захар (вижте информацията в полето в края на тази листовка в Предупредителни признаци за твърде ниско ниво на кръвната захар).
- ацетилсалицилова киселина и лекарства, наречени „салицилати“ – за болка и леко повишена температура;
- инхибитори на моноаминооксидазата – за депресия или болест на Паркинсон;
- инхибитори на ангиотензин-конвертиращия ензим – за някои сърдечни заболявания или високо кръвно налягане.

Тези лекарства могат да доведат до понижаване на нивата на кръвната Ви захар (хипогликемия), когато ги използвате в комбинация с Kyinsu.

Може да се нуждаете от по-висока доза Kyinsu, ако приемате:

- даназол – лекарство, което влияе на овулацията;
- перорални контрацептиви;
- хормони на щитовидната жлеза – за заболявания на щитовидната жлеза;
- растежен хормон – за недостиг на растежен хормон;
- глюкокортикостероиди (като кортизон) – за възпаление;
- симпатикомиметици, като епинефрин (адреналин), салбутамол или тербуталин – за астма;
- тиазиди – за високо кръвно налягане или прекомерно задържане на течности в тялото (задържане на вода).

Тези лекарства могат да доведат до повишаване на нивата на кръвната Ви захар (хипергликемия), когато ги използвате в комбинация с Kyinsu.

Варфарин и други подобни лекарства, приемани през устата **за намаляване на кръвосъсирването**. Може да се нуждаете от чести кръвни изследвания, за да проверите колко бързо се съсирва кръвта Ви.

Октреотид и ланреотид – за акромегалия, рядко заболяване, включващо прекомерно производство на растежен хормон. Те могат да повишат или да понижат нивото на кръвната Ви захар.

Пиоглитазон – лекарство за диабет, давано през устата за диабет тип 2. Някои пациенти с дългогодишен диабет тип 2, сърдечно заболяване или прекаран инсулт, развиват сърдечна недостатъчност, когато са лекувани с пиоглитазон и инсулин. Информирайте незабавно Вашия лекар при признаци на сърдечна недостатъчност, като задух, умора, задържане на течности, наддаване на тегло, подуване на глезените.

Kyinsu с алкохол

Нивото на кръвната Ви захар може да се повиши или понижи, ако пиете алкохол. Трябва да проверявате нивото на кръвната си захар по-често от обикновено, когато консумирате алкохол.

Бременност и кърмене

Това лекарство не трябва да се използва по време на бременност, тъй като не е известно дали засяга плода. Затова е препоръчително да се прилага ефективна контрацепция, докато използвате това лекарство. Ако желаете да забременеете, обсъдете как да промените лечението си с Вашия лекар, тъй като трябва да спрете да използвате това лекарство най-малко 2 месеца предварително.

Не е известно дали това лекарство се екскретира в кърмата и не може да се изключи риск за бебето. Затова Kyinsu не се препоръчва в периода на кърмене. Лекарят ще реши дали трябва да спрете лечението с това лекарство или кърменето.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Kyinsu да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини, но променя нивата на кръвната Ви захар. Твърде ниско или твърде високо ниво на кръвната захар може да повлияе способността Ви за шофиране или работа с машини. Това може също да намали способността Ви да се концентрирате или да реагирате, което може да представлява опасност за Вас или за други хора. Посъветвайте с Вашия лекар или медицинска сестра, ако:

- често имате ниско ниво на кръвната захар;
- трудно разпознавате ниско ниво на кръвна захар.

Kyinsu съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Kyinsu

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

Kyinsu се прилага **веднъж седмично**.

- Инжектирайте Kyinsu в един и същи ден от седмицата. За да не забравяте да инжектирате това лекарство само веднъж седмично, се препоръчва да отбележите избрания ден от седмицата в календар.
- Можете да използвате лекарството по всяко време на деня.

Колко да инжектирате

Вашият лекар ще реши заедно с Вас:

- от какво количество Kyinsu ще се нуждаете всяка седмица;
- кога да проверявате нивото на кръвната си захар;
- кога трябва да промените дозата си – Вашият лекар може да промени дозата Ви въз основа на нивото на кръвната Ви захар;
- дали лечението Ви трябва да се коригира, когато използвате други лекарства.

Максималната препоръчителна седмична доза отговаря на деление „350“.

Как се прилага Kyinsu

Kyinsu е предварително напълнена писалка с възможност за набиране на дозата.

- Kyinsu се прилага под формата на инжекция под кожата (подкожна инжекция). Не го инжектирайте във вена или мускул.
 - Най-подходящите места за инжектиране са предната част на бедрата, горната част на ръцете или корема.
 - Променяйте мястото на инжектиране всеки път, за да се намали рискът от образуване на бучки и вдлъбнатини по кожата (вижте точки 2 и 4).
 - Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция. Повторното използване на игли може да повиши риска от запушване на иглата, водещо да неточно дозиране. Изхвърляйте иглата безопасно след всяка употреба.
 - Не използвайте спринцовка за изтегляне на разтвора от писалката, за да избегнете грешки в дозирането и потенциално предозиране.
- Kyinsu се прилага, като за набиране на дозата върху писалката се използват деления, наречени „дозови стъпки“. Дозовият брояч на писалката показва деленията, на които отговарят съответните дозови стъпки.
- Предварително напълнените писалки Kyinsu могат да доставят следните дози:
 - с предварително напълнената писалка, съдържаща 0,43 ml, за една инжекция може да се изберат деления от 10 до 300, те са кратни на 10.
 - с предварително напълнената писалка, съдържаща 1 ml, за една инжекция може да се изберат деления от 10 до 350, те са кратни на 10.
 - с предварително напълнената писалка, съдържаща 1,5 ml, за една инжекция може да се изберат деления от 10 до 350, те са кратни на 10.
- На деление „10“ отговарят 10 единици инсулин икодек и 0,029 mg семаглутид.

Винаги проверявайте етикета на писалката, преди да инжектирате лекарството, за да се уверите, че използвате правилната писалка.

Ако сте сляп(а) или трудно разчитате дозовия брояч върху писалката, не трябва да използвате тази писалка без помощ. Потърсете помощ от лице с добро зрение, което е обучено да използва предварително напълнената писалка.

Преди да използвате Kyinsu за първи път, Вашият лекар или медицинска сестра ще Ви покаже как да инжектирате.

Прочетете внимателно „Указанията за употреба“ на другата страница на тази листовка и използвайте писалката така, както е описано.

Не използвайте Kyinsu

- чрез инсулинови инфузионни помпи;
- ако писалката е повредена или не е съхранявана правилно (вижте точка 5);
- ако има видими частици – разтворът трябва да бъде бистър и безцветен.

Ако имате бъбречни или чернодробни проблеми

Може да се наложи да проверявате нивото на кръвната си захар по-често. Говорете с Вашия лекар за промени в дозата Ви.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Kyinsu

Нивото на кръвната Ви захар може да се понижи или да имате гадене или повръщане. Ако нивото на кръвната Ви захар се понижи, вижте съветите в края на тази листовка в „Твърде ниско ниво на кръвната захар (хипогликемия)“.

Ако сте пропуснали да използвате Kyinsu

- Ако са изминали 3 дни или по-малко след деня, когато е трябвало да инжектирате Kyinsu, инжектирайте го веднага щом си спомните. След това инжектирайте следващата си доза в обичайния ден за инжектиране.
- Ако са минали повече от 3 дни след деня, когато е трябвало да инжектирате Kyinsu, инжектирайте го веднага щом си спомните. Трябва да инжектирате следващата доза Kyinsu една седмица след като сте инжектирали пропуснатата доза. Ако желаете да се върнете към обичайния си ден за инжектиране, можете да го направите съгласувано с Вашия лекар, като удължите времето между следващите дози.

Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Kyinsu

Не спирайте да използвате Kyinsu без съгласието на Вашия лекар. Ако спрете да го използвате, нивата на кръвната Ви захар може да се повишат (хипергликемия) и да развиете кетоацидоза. Вижте съветите в края на тази листовка в Твърде високо ниво на кръвната захар (хипергликемия).

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

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

Сериозни нежелани реакции

- **ниска кръвна захар (хипогликемия)** – много честа (може да засегне повече от 1 на 10 души)
 - Ниското ниво на кръвната захар може да е много сериозно.
 - Ако нивото на кръвната Ви захар се понижи твърде много, може да загубите съзнание.
 - Твърде ниското ниво на кръвна захар може да причини увреждане на мозъка и да бъде животозастрашаващо.Опитайте се да повишите незабавно нивото на кръвната си захар, ако имате признаци на ниско ниво на кръвната захар (вижте съветите в „Твърде ниско ниво на кръвната захар (хипогликемия)“ в края на тази листовка).
- **увреждане на ретината на очите (усложнения на диабетна ретинопатия), което може да причини проблеми със зрението** – честа (може да засегне до 1 на 10 души)
Кажете на Вашия лекар, ако получите проблеми с очите, като промени в зрението, по време на лечението с това лекарство.
- **промени в кожата на мястото на инжектиране (липодистрофия, кожна амилоидоза)** – рядка (може да засегне до 1 на 1 000 души)
Ако инжектирате това лекарство твърде често на едно и също място:
 - кожата може да се свие или да се удебели
 - може също да се образуват бучки под кожата от натрупването на протеин, наречен амилоид.Това лекарство може да не действа добре, ако инжектирате в област с наличие на бучки, свиване или удебеляване на кожата. Променяйте мястото на инжектиране при всяка инжекция, за да помогнете за предотвратяване на такива кожни промени.
- **тежки алергични реакции (анафилактични реакции)** – редки (може да засегнат до 1 на 1 000 души)
Трябва незабавно да получите медицинска помощ и веднага да информирате лекаря си, ако получите симптоми, като проблеми с дишането, подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото със затруднено преглъщане и учестен пулс.

Други нежелани реакции

Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- гадене
- диария

Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- реакции на свръхчувствителност, като обрив или сърбеж
- намален апетит
- главоболие
- замайване
- ускорен пулс
- повръщане
- коремна болка
- подуване (дистензия) на корема
- запек
- нарушено храносмилане (диспепсия)
- възпален стомах (гастрит)– признаците включват стомашна болка, гадене или повръщане
- рефлукс или киселини („гастроезофагеална рефлуксна болест“)
- оригване
- газове (метеоризъм)
- умора
- повишение на панкреатичните ензими

Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- промяна във вкуса на храната или напитките (дисгеузия)
- възпаление на панкреаса (остър панкреатит)
- забавяне на изпразването на стомаха
- камъни в жлъчния мехур (холелитиаза)
- реакции на мястото на инжектиране
- подуване, дължащо се на задържане на течности, особено на глезените и стъпалата (периферен оток)

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- запушване на червата
- подуване на лицето, устните, езика и/или гърлото със затруднено преглъщане (ангиоедем)

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка, нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kyinsu

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Преди първо отваряне

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

Да не се замразява. Да се съхранява далеч от замразяващия елемент.

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

След първото отваряне или когато се носи като резерва

Можете да съхранявате предварително напълнената писалка Kyinsu на стайна температура (под 30 °C) или в хладилник (2 °C - 8 °C) до:

- 6 седмици (предварително напълнена писалка 0,43 ml)
или
- 8 седмици (предварително напълнени писалки 1 ml и 1,5 ml).

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър и безцветен или почти безцветен.

Не използвайте това лекарство, ако е било замразено.

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

Това лекарство е предназначено за употреба само от едно лице.

Преди всяка инжекция трябва винаги да се поставя нова игла.

Иглите не трябва да се използват повторно. Иглите трябва да се изхвърлят веднага след употреба.

В случай на запушени игли трябва да следвате указанията, описани в указанията за употреба в края на тази листовка.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци.

Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kyinsu

- Активните вещества са инсулин икодек и семаглутид. Всеки ml разтвор съдържа 700 единици инсулин икодек и 2 mg семаглутид.
 - Kyinsu (700 единици + 2 mg)/ml (0,43 ml) съдържа 300 единици инсулин икодек и 0,86 mg семаглутид.
 - Kyinsu (700 единици + 2 mg)/ml (1 ml) съдържа 700 единици инсулин икодек и 2 mg семаглутид.
 - Kyinsu (700 единици + 2 mg)/ml (1,5 ml) съдържа 1 050 единици инсулин икодек и 3 mg семаглутид.
- Другите съставки са цинков ацетат, глицерол (E 422), фенол, метакрезол, натриев хлорид, натриев хидроксид (за корекция на pH) (E 524), хлороводородна киселина (за корекция на pH) (E 507) и вода за инжекции (вж. точка 2 „Kyinsu съдържа натрий“).

Как изглежда Kyinsu и какво съдържа опаковката

Kyinsu представлява бистър и безцветен или почти безцветен инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Предварително напълнената писалка е предназначена за употреба с игли 30G, 31G и 32G за еднократна употреба с дължина до 8 mm.

Външната опаковка е розова, като количеството на активното вещество в дозова единица на лекарствената форма е посочено в оцветено в синьо квадратче. Тялото на писалката е зелено, етикетът на писалката е розов с оцветено в синьо квадратче за открояване на количеството на активното вещество в дозова единица на лекарствената форма.

Видове опаковки

- Опаковка с 1 предварително напълнена писалка 0,43 ml (без игли).
- Опаковка с 1 предварително напълнена писалка 0,43 ml (с 6 игли NovoFine Plus за еднократна употреба).
- Опаковка с 1 предварително напълнена писалка 1 ml (без игли).
- Опаковка с 1 предварително напълнена писалка 1 ml (с 9 игли NovoFine Plus за еднократна употреба).
- Опаковката с 1 предварително напълнена писалка 1,5 ml (без игли).
- Опаковката с 1 предварително напълнена писалка 1,5 ml (с 9 игли NovoFine Plus за еднократна употреба).

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

2880 Bagsvaerd

Дания

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

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

ХИПОГЛИКЕМИЯ И ХИПЕРГЛИКЕМИЯ

Общи ефекти от лечението на диабета

Твърде ниско ниво на кръвната захар (хипогликемия)

Това може да се случи, ако:

- консумирате алкохол;
- използвате твърде голямо количество *Kyinsu*;
- извършвате повече физически упражнения от обикновено;
- приемате твърде малко храна или пропуснете хранене.

Предупредителни признаци за твърде ниско ниво на кръвната захар – те може да се появят внезапно:

- главоболие;
- ускорен пулс;
- усещане за неразположение или силен глад;
- студена пот или хладна бледа кожа;
- краткотрайни промени в зрението;
- тремор или чувство на нервност или притеснение;
- необичайно усещане за умора, слабост и сънливост;
- неясен говор, чувство на обърканост, затруднена концентрация.

Какво да направите, ако имате твърде ниско ниво на кръвната захар:

- Вземете бучка захар или изяжте друга закуска с високо съдържание на захар, като бонбони, бисквити или плодов сок (винаги носете със себе си бучки захар или закуска с високо съдържание на захар, за всеки случай).
- Измерете кръвната си захар, ако е възможно, и си починете. Може да се наложи да измерите кръвната си захар повече от веднъж. Това е така, защото нормализирането на кръвната Ви захар може да не настъпи веднага.
- След това изчакайте, докато признаците на ниска кръвна захар изчезнат или нивото на кръвната захар се стабилизира. След това продължете лечението с инсулин, както обикновено.

Какво трябва да направят другите хора, ако загубите съзнание

Кажете на всички хора, с които прекарвате времето си, че имате диабет. Кажете им какво би могло да се случи, ако нивото на кръвната Ви захар стане твърде ниско, включително за риска от загуба на съзнание.

Уведомете ги, че ако припаднете, те трябва:

- да Ви обърнат настрани;
- веднага да потърсят медицинска помощ;
- да не Ви дават нищо за ядене или пиене, защото може да се задавите.

Може да дойдете в съзнание по-бързо при приложение на глюкагон. Той може да се приложи само от лице, което знае как да го използва.

- Ако Ви е приложен глюкагон, веднага след идването Ви в съзнание ще имате нужда от захар или закуска, съдържаща захар.
- Ако глюкагонът не Ви действа, трябва да Ви лекуват в болница.

Ако много ниската кръвна захар не се лекува с течение на времето, тя може да предизвика мозъчно увреждане. То може да е краткотрайно или дълготрайно. Може да доведе дори до смърт.

Говорете с Вашия лекар, ако:

- нивото на кръвната Ви захар е спаднало толкова много, че сте изгубили съзнание;
- сте използвали глюкагон;
- няколко пъти наскоро сте имали твърде ниско ниво на кръвната захар.

Това е необходимо, защото може да се наложи да бъдат променени дозирането на инжекциите Ви с Kyinsu, храната или физическото натоварване.

Твърде високо ниво на кръвната захар (хипергликемия)

Това може да се случи, ако:

- консумирате алкохол;
- имате инфекция или висока температура;
- не сте използвали достатъчно количество Kyinsu;
- приемате повече храна или извършвате по-малко физически упражнения от обикновено;
- продължавате да използвате по-малко Kyinsu, отколкото е необходимо;
- сте пропуснали да използвате или сте спрели употребата на Kyinsu, без да сте говорили с Вашия лекар.

Предупредителни признаци за твърде високо ниво на кръвната захар – те обикновено се появяват постепенно:

- усещане за жажда;
- зачервена или суха кожа;
- загуба на апетит;
- усещане за сънливост или умора;
- по-често уриниране;
- сухота в устата или плодов дъх (на ацетон);
- гадене или повръщане.

Това може да са признаци на много сериозно състояние, наречено кетоацидоза. При него в кръвта се натрупва вещество с киселинни свойства, защото тялото разгражда мазнини вместо захар. Ако не се лекува, това би могло да доведе до диабетна кома и евентуално до смърт.

Какво да правите, ако имате твърде високо ниво на кръвната захар:

- проверете нивото на кръвната си захар;
- проверете урината или кръвта си за кетони;
- веднага потърсете медицинска помощ.

Указания за употреба

Преди да започнете да използвате иглата и писалката с Kyinsu, **винаги прочитайте внимателно тези указания** и говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за това как да инжектирате правилно Kyinsu.

Kyinsu е предварително напълнена писалка за еднократна употреба, съдържаща инжекционен разтвор на инсулин икодек и семаглутид **(700 единици + 2 mg)/ml**.

Kyinsu се прилага чрез набиране на деления („дозови стъпки“).

Вашата писалка доставя дози, отбелязани с деления кратни на 10.

При единична инжекция предварително напълнената писалка може да достави дози, отбелязани с:

- деление „10“, на което отговарят 10 единици инсулин икодек + 0,029 mg семаглутид
- до деление „350“, на което отговарят 350 единици инсулин икодек + 1 mg семаглутид

Не преобразувайте дозата си по никакъв начин. Набраните деления са цифра или черта между две цифри, изписана върху дозовия брояч.

Винаги започвайте с проверка на етикета на писалката, за да се уверите, че съдържа Kyinsu (700 единици + 2 mg)/ml.

Писалката Ви е предназначена за употреба с игли за еднократна употреба 30G, 31G и 32G с дължина до 8 mm.

Инжекция веднъж седмично

Писалка Kyinsu

Моля, обърнете внимание: Вашата писалка може да се различава от примера с писалката, показан на изображенията. Тези указания се отнасят за всички писалки Kyinsu.



За Вашите игли

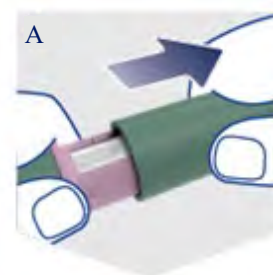
Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция. Проверете изтичането, както е описано в „Стъпка 2“ и използвайте нова игла за всяка инжекция. Винаги отстранявайте иглата след всяка употреба.

Игла NovoFine Plus (пример)

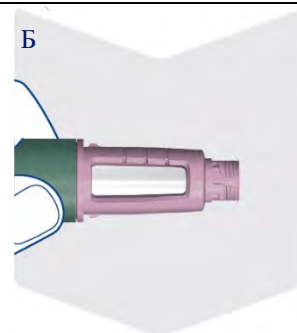


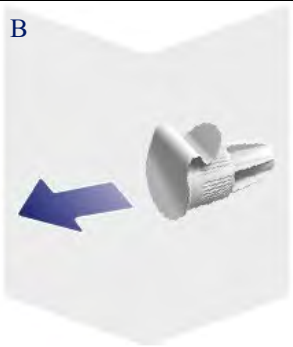
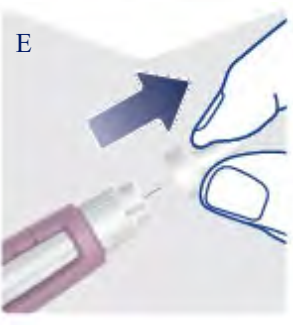
Стъпка 1 Подгответе Вашата писалка с нова игла

- Проверете името и концентрацията на етикета на писалката, за да се уверите, че тя съдържа Kyinsu (700 единици + 2 mg)/ml.
- Отстранете капачката на писалката. Вижте фигура А.



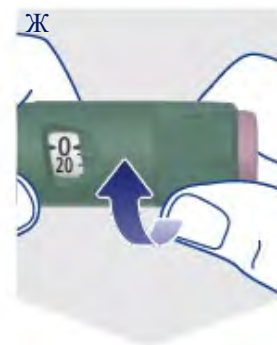
- Винаги проверявайте дали разтворът в писалката е бистър и безцветен или почти безцветен.
- Погледнете през прозорчето на писалката. Ако разтворът изглежда мътен или съдържа частици, не използвайте писалката. Вижте фигура Б.



• Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция. • Проверете хартиения етикет и външната капачка на иглата за повреди. Ако забележите някаква повреда, това може да повлияе на стерилността. Изхвърлете иглата и използвайте нова игла. • Вземете нова игла и отстранете хартиения етикет. • Не поставяйте нова игла върху писалката си, докато не сте готов(а) да инжектирате. Вижте фигура В.	В 
• Натиснете иглата право върху писалката. Завийте, докато се закрепи здраво. Вижте фигура Г.	Г 
• Иглата е покрита с две капачки. Трябва да отстраните и двете капачки. Ако пропуснете да свалите и двете капачки, няма да инжектирате никакво лекарство. • Отстранете външната капачка на иглата и я запазете за по-късно. Тя ще Ви бъде необходима за безопасно отстраняване на иглата от писалката след инжектирането. Вижте фигура Д. • Отстранете вътрешната капачка на иглата и я изхвърлете. Вижте фигура Е. • На върха на иглата може да се появи капка от разтвора. Това е нормално, но все пак трябва да проверявате изтичането на разтвора преди всяка инжекция. Вижте „Стъпка 2“. • Никога не използвайте изкривена или повредена игла.	Д  Е 

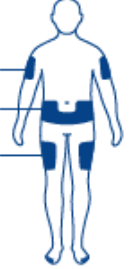
Стъпка 2 Проверявайте изтичането преди всяка инжекция

- **Винаги проверявайте изтичането преди всяка инжекция.** Това Ви помага да се уверите, че ще получите цялата доза Kuinsu.
- Завъртете селектора на дозата по посока на часовниковата стрелка, докато видите първото деление (отговарящо на дозова стъпка „10“) на дозовия брояч. Вижте фигура Ж.
- Уверете се, че линиите на деленията съвпадат с показалеца на дозата. Вижте фигура З.



- Дръжте писалката с насочена нагоре игла.
- **Натиснете и задръжте дозовия бутон, докато дозовият брояч не покаже -0- . -0- трябва да се изравни с показалеца на дозата.**
- **На върха на иглата трябва да се появи капка от разтвора.** Тази капка показва, че Вашата писалка е готова за употреба. Вижте фигура И.
- **Ако не се появи капка, проверете отново изтичането.** Това трябва да се направи само шест пъти общо.
- **Ако все още няма капка, иглата може да е запушена.** Сменете иглата, както е описано в „Стъпка 5“ и „Стъпка 1“.
- След това отново проверете изтичането.
- **Не използвайте писалката, ако все още не се появява капка от разтвора.**



Стъпка 3 Задайте Вашата доза - Проверете дали показалецът на дозата е поставен на -0-. Вижте фигура К. - Завъртете селектора на дозата, за да наберете желаната от Вас доза, както Ви е инструктирала Вашата медицинска сестра или лекар. Дозовият брояч показва деление, отговарящо на съответната доза. - Цифрите, показани на дозовия брояч, ще Ви служат за ориентир при задаването на Вашата доза.	К 
Вашата писалка доставя дози, отговарящи на деления, които нарастват с 10, което означава, че дозата може да бъде увеличавана с по 1 деление. - Може да чувате „щракване“ всеки път, когато завъртате селектора на дозата. Не задавайте дозата, като броите броя щраквания, които чувате. - Ако сте избрали грешна доза, можете да завъртите селектора на дозата напред или назад до достигане на правилната доза.	
- Когато дозата Ви се изравни с показалеца на дозата, Вие сте избрали Вашата доза. Уверете се, че сте избрали желаната доза. - На картинките са показани примери как правилно да изберете Вашата доза. Вижте фигура Л. - Ако дозовият брояч спре, преди да достигнете предписаната Ви доза, докато набирате, вижте раздел „Имате ли достатъчно лекарство?“ под тези указания.	Л 
Изберете мястото на инжектиране - Изберете място на инжектиране върху корема (на разстояние 5 cm от пъпа), горната част на краката или горната част на ръцете. - Всяка седмица можете да инжектирате в една и съща област от тялото, но се уверете, че това не е същото място, използвано при последната инжекция.	Горна част на ръцете Корем Горна част на краката 

Стъпка 4 Инжектирайте Вашата доза

- Вкарайте докрай иглата в кожата си. Вижте фигура М.
- Уверете се, че виждате дозовия брояч. Не покривайте дозовия брояч и не го пипайте с пръсти. Това може да спре инжектирането.



- Натиснете и задръжте дозовия бутон, докато дозовият брояч не покаже **-0-**.
- Продължете да натискате дозовия бутон с иглата в кожата и бавно пребройте до 6. Цифрата **-0-** трябва да се изравни с показалеца на дозата. Вижте фигура Н. Може да чуете или усетите щракване, когато дозовият брояч се върне на **-0-**.



- Извадете иглата от кожата, след това можете да пуснете дозовия бутон. Вижте фигура О.
- Ако иглата е извадена по-рано, от върха на иглата може да изтече разтвор и няма да бъде доставена цялата доза.
- Ако на мястото на инжектиране се появи кръв, притиснете леко областта, за да спрете кървенето.
- Може да видите капка от разтвора на върха на иглата след инжектирането. Това е нормално и не оказва влияние върху дозата Ви.



Стъпка 5 След инжекцията

- **Внимателно вкарайте върха на иглата във външната капачка на иглата върху гладка повърхност, без да докосвате иглата или външната капачка на иглата.** Вижте фигура П.
- **След като иглата е покрита, натиснете внимателно външната капачка на иглата докрай.** Ако не покриете иглата с външната капачка на иглата, това може да доведе до наранявания от убождане с иглата.



- **Развийте иглата и я изхвърлете внимателно според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра, фармацевт или местните власти.** Вижте фигура Р.
- **Никога не се опитвайте да поставяте обратно вътрешната капачка върху иглата.** Може да се убодете с иглата.
- **Винаги сваляйте и изхвърляйте иглата веднага след всяка инжекция, за да предотвратите запушване на иглите, замърсяване, инфекция и неточно дозиране.**
- **Никога не съхранявайте писалката си с прикрепена игла.**



- **Поставяйте отново капачката на писалката след всяка употреба, за да предпазите разтвора от светлината.** Вижте фигура С.
- Когато писалката се изпразни, изхвърлете я, без игла върху нея, според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра, фармацевт или местните власти.
- Листовката и празната картонена опаковка могат да бъдат изхвърлени в контейнера за домашни отпадъци.



Имате ли достатъчно лекарство?

- Ако дозовият брояч спре, преди да сте достигнали предписаната Ви доза по време на набиране на дозата, това означава, че не е останало достатъчно количество лекарство за цяла доза. Цифрата, показана в дозовия брояч, е количеството лекарство, останало във Вашата писалка.
- Ако се нуждаете от повече лекарство, отколкото е останало в писалката, можете да разделите дозата между две писалки. Уверете се, че изчислявате правилно, ако разделяте дозата си. Ако имате съмнения, изхвърлете използваната писалка и приложете пълната доза с нова писалка.
- Ако разделите дозата неправилно, ще инжектирате твърде малко или твърде голямо количество от лекарството, което може да доведе до твърде високо или твърде ниско ниво на кръвната захар.



Важна информация

- Иглите са само за еднократна употреба. Никога не използвайте повторно иглите си, тъй като това може да доведе до запушване на иглата, замърсяване, инфекция, изтичане на лекарство и неточно дозиране.
- Използвайте Вашата писалка грижливо. Грубото боравене или неправилната употреба може да причинят неточно дозиране, което може да доведе до твърде високо или твърде ниско ниво на кръвната захар.
- Обгрижващите лица трябва да бъдат много внимателни при работа с игли, за да избегнат случайни наранявания и инфекция вследствие на убождане с игла.
- Не използвайте тази писалка без помощ, ако сте спял(а) или имате лошо зрение и не можете да следвате тези указания. Потърсете помощ от лице с добро зрение, което е обучено да използва писалката Kyinsu.
- Винаги съхранявайте писалката и иглите на място, недостъпно за други хора, особено деца.
- Инжектирайте Kyinsu веднъж седмично. Ако не използвате Вашия Kyinsu според предписанието, това може да доведе до твърде високо или твърде ниско ниво на кръвната захар.
- Ако използвате повече от един вид лекарство, което се инжектира, много е важно да проверите името и концентрацията на етикета на Вашата писалка преди употреба.
- Никога не споделяйте писалката или иглите си с други хора.

Грижа за Вашата писалка

- **Не замразявайте Kyinsu. Не използвайте Kyinsu, ако е бил замразяван. Изхвърлете писалката.**
- **Не изпускайте писалката си и не я удряйте в твърди повърхности.**
- **Избягвайте излагането на Kyinsu на пряка слънчева светлина.**
- **Съхранявайте Kyinsu далеч от топлина, микровълнови печки и светлина.**
- **Не се опитвайте да поправяте Вашата писалка или да я разглобявате.**
- **Не излагайте писалката си на прах, замърсяване или течност.**
- **Не мийте, не накисвайте и не смазвайте писалката си. Може да я почистите с мек почистващ препарат върху навлажнена кърпа.**
- **Вижте гърба на тази листовка, за да прочетете условията на съхранение за Вашата писалка.**