

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kyinsu (700 enheder + 2 mg)/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml opløsning indeholder 700 enheder insulin icodec* og 2 mg semaglutid*.

Hver fyldt pen indeholder 300 enheder insulin icodec og 0,86 mg semaglutid i en 0,43 ml opløsning.
Hver fyldt pen indeholder 700 enheder insulin icodec og 2 mg semaglutid i en 1 ml opløsning.
Hver fyldt pen indeholder 1.050 enheder insulin icodec og 3 mg semaglutid i en 1,5 ml opløsning.

10 dosistrin indeholder 10 enheder insulin icodec og 0,029 mg semaglutid.

*Fremstillet i *Saccharomyces cerevisiae* ved rekombinant DNA-teknologi.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (FlexTouch).

Klar, farveløs eller næsten farveløs isotonisk opløsning med en pH-værdi på cirka 7,4.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Kyinsu er indiceret til behandling af voksne med type 2-diabetes mellitus, som ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med basalinsulin eller glukagonlignende peptid 1 (GLP-1)-receptoragonister som supplement til kost og motion i tillæg til orale antidiabetika.
For studieresultater vedrørende kombinationer, virkning på glykæmisk kontrol og undersøgte populationer, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Kyinsu gives én gang ugentligt ved subkutan administration.
Kyinsu er beregnet til at blive administreret på samme ugedag hver uge. Kyinsu kan administreres når som helst i løbet af dagen.

Kyinsu administreres som dosistrin.
Ti (10) dosistrin indeholder 10 enheder insulin icodec og 0,029 mg semaglutid.
Dosistælleren på pennen viser antallet af dosistrin.

Den maksimale anbefalede ugentlige dosis er 350 dosistrin, dvs. 350 enheder insulin icodec og 1 mg semaglutid.

Kyinsu bør doseres i henhold til den enkelte patients behov. Det anbefales at optimere den glykæmiske kontrol ved at justere dosis baseret på selvmonitorering af faste-plasmagluose.

På grund af den lange halveringstid for Kyinsu anbefales dosisjustering ikke under akut sygdom, eller hvis patienter foretager kortvarige ændringer i deres fysiske aktivitetsniveau eller sædvanlige kost. I disse situationer skal patienterne instrueres i at konsultere deres sundhedsperson for yderligere vejledning om andre relevante justeringer, f.eks. glucoseindtag eller ændringer i andre glucosesænkende lægemidler.

Initiering af Kyinsu

Behandling med basalinsulin eller GLP-1-receptoragonist bør seponeres inden initiering af Kyinsu. Den anbefalede startdosis af Kyinsu er 40 dosistrin (40 enheder insulin icodec og 0,114 mg semaglutid) efterfulgt af individuelle dosisjusteringer én gang ugentligt. Hyppig glucosemonitorering anbefales under skiftet og i de efterfølgende uger.

Når Kyinsu føjes til behandling med sulfonylurinstof, bør det overvejes at seponere eller reducere dosis af sulfonylurinstof.

Skift fra et dagligt basalinsulin eller daglig GLP-1-receptoragonist

Når der skiftes fra et dagligt basalinsulin eller en daglig GLP-1-receptoragonist, skal behandling med Kyinsu initieres dagen efter den sidste administrerede dosis af det tidligere daglige regime (se pkt. 4.4).

Ved skift fra et dagligt basalinsulin til Kyinsu kan det overvejes at justere andre antidiabetika. Blodsukkeret bør monitoreres nøje (se pkt. 4.4).

Skift fra basalinsulin én gang ugentligt

Der er ingen erfaring i skift fra én gang ugentlig basalinsulin til Kyinsu. Når der skiftes fra et ugentligt basalinsulin, bør tidspunktet for initiering af behandling med Kyinsu være baseret på den individuelle patients faste-plasmagluose en uge efter den sidste administrerede dosis af ugentligt basalinsulin.

Skift fra GLP-1-receptoragonist én gang ugentligt

Når der skiftes fra en GLP-1-receptoragonist én gang ugentligt, bør behandling med Kyinsu initieres en uge efter den sidste administrerede dosis af den tidligere behandling med GLP-1-receptoragonist ugentligt.

Dosistitrering

Kyinsu bør doseres i henhold til den individuelle patients behov. Det anbefales at optimere glykæmisk kontrol via dosisjustering én gang ugentligt baseret på faste-plasmagluose (se pkt. 5.1).

Justering af dosis bør ske baseret på de selvmonitorerede faste-plasmagluoseværdier på titreringsdagen og de to foregående dage.

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, skal den administreres hurtigst muligt. Hvis det stadig er inden for 3 dage efter den glemte dosis, kan patienten genoptage sin oprindelige én gang ugentlige doseringsplan.

Hvis der er gået mere end 3 dage, skal den glemte dosis stadig administreres så hurtigt som muligt. Den én gang ugentlige doseringsplan vil derefter blive ændret til den ugedag, hvor den glemte dosis blev administreret. Hvis den oprindelige dag for den én gang ugentlige administration skal opretholdes, kan tiden mellem efterfølgende doser gradvist forlænges for endeligt at opnå samme administrationsdag.

Særlige populationer

Ældre

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre patienter (se pkt. 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Hos patienter med nedsat nyrefunktion anbefales hyppigere glucosemonitorering.

Kyinsu anbefales ikke til patienter med nyresygdom i slutstadiet på grund af begrænsede data med semaglutid-monokomponenten (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 5.2). Hos patienter med nedsat leverfunktion anbefales hyppigere glucosemonitorering.

Erfaring med brug af Kyinsu til patienter med svært nedsat leverfunktion er begrænset. Der bør udvises forsigtighed, når disse patienter behandles med Kyinsu.

Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Kyinsu hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Kun til subkutan anvendelse.

Kyinsu må ikke administreres intravenøst, da det kan resultere i alvorlig hypoglykæmi.

Kyinsu må ikke administreres intramuskulært, da det kan ændre absorptionen.

Kyinsu må ikke anvendes i insulininfusionspumper.

Kyinsu må ikke optrækkes i en sprøjte fra cylinderampullen i den fyldte pen (se pkt. 4.4).

Kyinsu injiceres subkutan i låret, overarmen eller abdominalvæggen. Injektionsstedet bør altid skiftes inden for samme område for at reducere risikoen for lipodystrofi og kutan amyloidose (se pkt. 4.4).

Patienter skal instrueres i altid at bruge en ny nål. Genbrug af nåle til penne øger risikoen for tilstoppede nåle, hvilket kan føre til underdosering. I tilfælde af tilstoppede nåle, skal patienter følge instruktionerne beskrevet i brugervejledningen, der er inkluderet i indlægssedlen (se pkt. 6.6).

Kyinsu leveres i en fyldt pen.

Dosistælleren viser det antal dosistrin af Kyinsu, der skal injiceres.

Genberegning af dosis er ikke påkrævet.

De fyldte penne med Kyinsu kan levere følgende doser:

- Den fyldte pen med 0,43 ml leverer 10-300 dosistrin i én injektion i trin på 10 dosistrin.
- Den fyldte pen med 1 ml leverer fra 10-350 dosistrin i én injektion i trin på 10 dosistrin.
- Den fyldte pen med 1,5 ml leverer fra 10-350 dosistrin i én injektion i trin på 10 dosistrin.

For yderligere information før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for de aktive stoffer eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Generelt

Kyinsu bør ikke anvendes til patienter med type 1-diabetes eller til behandling af diabetisk ketoacidose.

Der er ingen erfaring med behandling hos patienter med kongestiv hjerter insufficiens i New York Heart Association (NYHA) klasse IV.

Hypoglykæmi

Der kan forekomme hypoglykæmi, hvis dosis af Kyinsu er højere end nødvendigt (se pkt. 4.5, 4.8 og 4.9).

Udeladelse af et måltid eller ikke planlagt anstrengende fysisk aktivitet kan føre til hypoglykæmi.

Alvorlig hypoglykæmi kan føre til bevidstløshed og/eller kramper og kan resultere i midlertidig eller permanent hjerneskade eller i værste fald død.

Symptomerne på hypoglykæmi opstår normalt pludseligt. De kan omfatte koldsved, kold og bleg hud, udmattelse, nervøsitet eller tremor, angstelse, usædvanlig træthed eller svaghed, forvirring, koncentrationsbesvær, døsighed, overdreven sult, synsforstyrrelser, hovedpine, kvalme og hjertebanken.

Patienter, hvis blodglucosekontrol er væsentligt forbedret (f.eks. ved intensiveret behandling), kan opleve ændringer i deres sædvanlige advarselssymptomer på hypoglykæmi og skal orienteres herom. Sædvanlige advarselssymptomer på hypoglykæmi kan udeblive hos patienter med mangeårig diabetes.

Faktorer, der øger risikoen for hypoglykæmi, kræver ekstra nøje overvågning. Disse omfatter ændring i fysisk aktivitet, ændring i kost eller oversprungne måltider, alkoholforbrug, samtidig behandling med visse andre lægemidler (se pkt. 4.5), sygdom, forbedret insulinfølsomhed (f.eks. ved fjernelse af stressfaktorer eller vægtændring), ændring i injektionsområdet og visse ikke-kompenserede endokrine sygdomme.

Den forlængede virkning af basalinsuliner kan forsinke bedring efter hypoglykæmi. Ved indtræden af en hypoglykæmisk episode anbefales det, at patienten nøje måler blodglucose indtil bedring.

Gastrointestinale bivirkninger

Brug af GLP-1-receptoragonister som semaglutid, en monokomponent af Kyinsu, kan være forbundet med gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.8). Dette bør overvejes ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion, da kvalme, opkastning og diarre kan forårsage dehydrering, som kan føre til en forværring af nyrefunktionen. Patienter skal rådgives om den potentielle risiko for dehydrering i relation til gastrointestinale bivirkninger og tage forholdsregler for at undgå væskemangel.

Aspiration i forbindelse med fuld narkose eller dyb sedation

Der er rapporteret tilfælde af lungeaspiration hos patienter i behandling med GLP-1-receptoragonister i forbindelse med fuld narkose eller dyb sedation. Derfor bør den øgede risiko for tilbageværende gastrisk indhold som følge af forsinket gastrisk tømningstid (se pkt. 4.8) tages i betragtning, inden der gennemføres procedurer med fuld narkose eller dyb sedation.

Hyperglykæmi

Forekomsten af hyperglykæmiske hændelser var øget for Kyinsu sammenlignet med insulin glargin kombineret med henholdsvis insulin aspart (4,1% vs. 1,2%) og insulin icodec (4,2% vs. 2,6%). For Kyinsu blev de fleste hyperglykæmiske hændelser rapporteret i de første 12 uger af behandling. Hos patienter, som tidligere var blevet behandlet med højere daglige doser basalinsulin (≥ 40 E) inden studiet og havde højere glykeret hæmoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) ($\geq 8,5\%$) ved *baseline*, steg faste-plasmaglucoseværdier op til 3 mmol/l inden for de første to uger efter initiering af Kyinsu, hvorefter disse værdier begyndte at falde for at vende tilbage til *baseline* værdier ved uge 7-9 og nåede glykæmisk mål ($< 7,2$ mmol/l) i uge 14-17. Under initiering af behandling skal patientens blodglucoseværdi overvåges nøje. Indledende stigninger i faste-plasmaglucose forsvinder efter kontinuerlig titrering (se pkt. 4.2).

Utilstrækkelig dosering og/eller seponering af antidiabetika kan føre til hyperglykæmi og potentielt til diabetisk ketoacidose. Desuden kan samtidig sygdom, især infektioner, føre til hyperglykæmi og derved forårsage et øget behov for antidiabetisk behandling.

De første symptomer på hyperglykæmi opstår normalt gradvist over en periode på timer eller dage. Symptomerne inkluderer tørst, hyppigere vandladning, kvalme, opkastning, døsighed, rødme og tør hud, mundtørhed, appetitløshed og acetonelugtende ånde. Ubehandlede hyperglykæmiske tilfælde kan i sidste instans føre til diabetisk ketoacidose, som kan være dødelig. Administration af hurtigtvirkende insulin bør overvejes i situationer med alvorlig hyperglykæmi.

Akut pankreatitis

Der er observeret akut pankreatitis i forbindelse med brugen af GLP-1-receptoragonister, herunder semaglutid (se pkt. 4.8). Patienterne skal informeres om de karakteristiske symptomer på akut pankreatitis. Hvis der er mistanke om pankreatitis, skal Kyinsu seponeres; og hvis akut pankreatitis bekræftes, må behandling med Kyinsu ikke initieres igen. Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med tidligere pankreatitis.

Diabetisk retinopati

Hos patienter med diabetisk retinopati, der er i behandling med insulin og semaglutid, er der tidligere blevet observeret en øget risiko for udvikling af komplikationer ved diabetisk retinopati. Patienter med diabetisk retinopati i anamnesen skal derfor overvåges nøje og behandles i henhold til kliniske retningslinjer. Hurtig forbedret kontrol af blodglucose har været forbundet med en forbigående forværring af diabetisk retinopati (se pkt. 4.8), men andre mekanismer kan ikke udelukkes. Der er ingen erfaring med Kyinsu hos patienter med ukontrolleret og potentielt ustabil diabetisk retinopati eller makulopati, og Kyinsu anbefales derfor ikke til disse patienter.

For patienter uden diabetisk retinopati ved *baseline*, se pkt. 4.8.

Overfølsomhedsreaktioner

Umiddelbare allergiske reaktioner over for enten insulin icodec eller semaglutid kan potentielt være livstruende.

I kliniske studier med Kyinsu er der rapporteret overfølsomhedsreaktioner hos patienter behandlet med Kyinsu (se pkt. 4.8).

Lipodystrofi og kutan amyloidose (reaktioner på injektionsstedet)

Patienter skal instrueres i løbende at skifte injektionssted for at reducere risikoen for udvikling af lipodystrofi og kutan amyloidose (se pkt. 4.8). Der er en potentiel risiko for forsinket absorption af insulin og forværret glykæmisk kontrol efter insulininjektioner på steder med disse uønskede reaktioner. Der er rapporteret om hypoglykæmi i forbindelse med en pludselig ændring af

injektionsstedet til et uberørt område. Monitorering af blodglucose anbefales efter ændring af injektionsstedet fra et berørt til et uberørt område, og dosisjustering af antidiabetika kan overvejes.

Kombinationsbehandling med pioglitazon og insulinpræparater

Tilfælde af hjertheinsufficiens er blevet rapporteret, når pioglitazon har været brugt i kombination med insulin, særligt hos patienter med risikofaktorer for udvikling af kongestiv hjertheinsufficiens. Dette bør tages i betragtning, hvis kombinationsbehandling med pioglitazon og Kyinsu overvejes. Hvis kombinationsbehandlingen anvendes, skal patienterne observeres for tegn og symptomer på kongestiv hjertheinsufficiens, vægtstigning og ødemer. Pioglitazon skal seponeres, hvis der sker en forværring af hjertesymptomer.

Forebyggelse af medicineringsfejl

Patienterne skal instrueres i altid at kontrollere etiketten på den fyldte pen før hver injektion for at undgå utilsigtet forveksling af Kyinsu og andre injicerbare insulinpræparater.

Patienter skal visuelt kontrollere de indstillede doseringstrin på den fyldte pens dosistæller. Patienter, der er blinde eller har nedsat syn, skal have besked på altid at få hjælp/assistance fra en anden person med godt syn, som har fået undervisning i brug af den fyldte pen.

For at undgå doseringsfejl og potentiel overdosering, bør patienter og sundhedspersonale aldrig anvende en sprøjte til at optrække lægemidlet fra cylinderampullen i den fyldte pen.

I tilfælde af tilstoppede nåle, skal patienter følge instruktionerne beskrevet i brugervejledningen, der er i slutningen i indlægssedlen.

Skift fra anden injicerbar diabetesbehandling til ugentlig Kyinsu

Under skift fra anden injicerbar diabetesbehandling kan der forekomme medicineringsfejl i form af f.eks. overdosering eller doseringsfejl. Disse fejl kan resultere i hypoglykæmi, hyperglykæmi eller gastrointestinale bivirkninger. Patienter, der skifter fra en daglig eller anden én gang ugentligt injicerbar diabetesbehandling, skal instrueres i at kontrollere, at de injicerer den korrekte ordinerede dosis én gang ugentligt. Patienter, der er usikre på den korrekte dosis, skal instrueres i at konsultere deres sundhedspersonale for yderligere vejledning.

Immunogenicitet

Administration af Kyinsu kan forårsage dannelse af antistoffer mod insulin icodec og/eller semaglutid. I sjældne tilfælde vil tilstedeværelsen af sådanne antistoffer nødvendiggøre justering af dosis af Kyinsu for at korrigere en tendens til hyper- eller hypoglykæmi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført kliniske studier vedrørende eventuelle lægemiddel-, fødevare- eller alkoholinteraktioner med Kyinsu. Interaktioner med andre lægemidler, der er identificeret ved brug af monokomponenterne insulin icodec og semaglutid, er vist nedenfor.

Insulin icodec

Et antal lægemidler er kendt for at påvirke glucosemetabolismen.

Stoffer, der kan nedsætte insulinbehovet

Antidiabetika, GLP-1-receptoragonister, sulfonurinstof, monoaminoxidasehæmmere (MAOI), betablokkere, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-inhibitorer, salicylater, anabolske steroider og sulfonamider.

Stoffer, der kan øge insulinbehovet

Orale kontraceptiva, thiazider, glukokortikoider, thyreoideahormoner, sympatomimetika, væksthormon og danazol.

Octreotid/lanreotid kan enten øge eller reducere insulinbehovet.

Alkohol kan øge eller reducere den hypoglykæmiske effekt af insulin.

Betablokkere kan maskere symptomerne på hypoglykæmi.

Semaglutid

Semaglutid kan forsinke ventrikeltømning og kan potentielt påvirke absorptionen af samtidigt oralt indgivne lægemidler. Den potentielle virkning af semaglutid på absorptionen af samtidigt administrerede orale lægemidler blev undersøgt for semaglutid 1 mg ved *steady state* eksponering.

Der blev ikke observeret klinisk relevante lægemiddelinteraktioner med semaglutid baseret på de evaluerede lægemidler (warfarin og andre coumarinderivater, paracetamol, oral prævention, atorvastatin, digoxin og metformin). Dosisjustering er derfor ikke nødvendig, når disse lægemidler administreres samtidig med semaglutid.

- Warfarin og andre coumarinderivater: Ved initiering af behandling med semaglutid hos patienter i behandling med warfarin eller andre coumarinderivater, anbefales hyppig monitorering af INR (*International Normalised Ratio*). Semaglutid ændrede ikke den samlede eksponering eller C_{max} af R- og S-warfarin efter en enkelt dosis warfarin (25 mg), og den farmakodynamiske virkning af warfarin målt ved INR blev ikke påvirket på en klinisk relevant måde. Der er imidlertid rapporteret tilfælde af nedsat INR ved samtidig brug af acenocoumarol og semaglutid.
- Paracetamol: Semaglutid forsinker ventrikeltømningen, vurderet ud fra farmakokinetik for paracetamol under en standardiseret måltidstest. Paracetamol $AUC_{0-60min}$ and C_{max} blev reduceret med henholdsvis 27% og 23% efter samtidig brug af 1 mg semaglutid. Den samlede eksponering af paracetamol ($AUC_{0-5 h}$) blev ikke påvirket. Der blev ikke observeret nogen klinisk relevant effekt på paracetamol med semaglutid. Dosisjustering af paracetamol er ikke nødvendig ved administration sammen med semaglutid.
- Orale kontraceptiva: Semaglutid forventes ikke at reducere effekten af oral kontraception, da semaglutid ikke ændrede den samlede eksponering af ethinylestradiol og levonorgestrel i en klinisk relevant grad, da et oralt kombineret kontraceptionspræparat (0,03 mg ethinylestradiol/0,15 mg levonorgestrel) blev administreret samtidig med semaglutid. Eksponeringen for ethinylestradiol blev ikke påvirket, mens der blev observeret en stigning på 20% for levonorgestrel eksponering ved *steady state*. C_{max} blev ikke påvirket for nogen af stofferne.
- Atorvastatin: Semaglutid ændrede ikke den overordnede eksponering for atorvastatin efter administration af en enkelt dosis atorvastatin (40 mg). Atorvastatin C_{max} blev reduceret med 38%. Det blev vurderet til ikke at være klinisk relevant.
- Digoxin: Semaglutid ændrede ikke den samlede eksponering eller C_{max} af digoxin efter en enkelt dosis digoxin (0,5 mg).

- Metformin: Semaglutid ændrede ikke den samlede eksponering eller C_{max} af metformin efter en dosis på 500 mg to gange dagligt over 3,5 dage.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Der foreligger ingen information om fertilitet, graviditet og amning for Kyinsu. Advarsler og forsigtighedsregler, der er identificeret for monokomponenterne, vises nedenfor.

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder skal anvende sikker kontraception under og i op til 2 måneder efter behandling med Kyinsu.

Graviditet

Der foreligger ingen klinisk erfaring med anvendelse af insulin icodec til gravide kvinder. Dyrereproduktionsstudier med insulin icodec har ikke vist nogen virkninger med hensyn til embryotoksicitet og teratogenicitet.

Der er utilstrækkelige data fra anvendelse af semaglutid til gravide kvinder. Reproduktionsstudier med semaglutid hos dyr har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

På grund af fundene hos dyr for semaglutid og begrænset klinisk erfaring bør Kyinsu derfor ikke anvendes under graviditet.

Hvis en patient ønsker at blive gravid, eller der konstateres graviditet, skal Kyinsu seponeres. Kyinsu skal seponeres mindst 2 måneder før en planlagt graviditet på grund af den lange halveringstid (se pkt. 5.2).

Amning

Det er ukendt, om insulin icodec udskilles i human mælk. De tilgængelige farmakodynamiske/toksikologiske data fra rotter har vist udskillelse af insulin icodec i mælk. En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Hos diegivende rotter blev semaglutid udskilt i mælken. En risiko for det ammede barn ikke kan udelukkes.

På grund af fundene i diegivende rotter for monokomponenter, bør Kyinsu derfor ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Virkningen af insulin icodec på menneskers fertilitet er ukendt. Reproduktionsstudier med insulin icodec hos dyr har ikke vist bivirkninger med hensyn til fertilitet.

Virkningen af semaglutid på fertiliteten hos mennesker er ukendt. Semaglutid påvirkede ikke fertiliteten hos hanrotter. Hos hunrotter blev der observeret en forlænget østrogen periode og en lille reduktion i antallet af ovulationer ved doser, der forbindes med tab af legemsvægt hos moderen (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Kyinsu påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Patientens evne til at koncentrere sig og reagere kan være nedsat som følge af hypoglykæmi eller hyperglykæmi eller f.eks. som følge af nedsat syn. Dette kan udgøre en risiko i situationer, hvor disse evner er af speciel vigtighed (f.eks. ved bilkørsel eller brug af maskiner).

Patienter skal informeres om at tage forholdsregler for at undgå hypoglykæmi, når de kører bil. Det er især vigtigt for personer, som har nedsat eller manglende fornemmelse af advarselssymptomerne på hypoglykæmi eller hyppige episoder med hypoglykæmi. Det skal overvejes, om bilkørsel er tilrådeligt under disse omstændigheder.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

Generelt var sikkerhedsprofilen for insulin icodec/semaglutid i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for monokomponenterne. De hyppigst rapporterede bivirkninger under behandling med insulin icodec/semaglutid var hypoglykæmi og gastrointestinale bivirkninger, herunder 20,1% kvalme og 13,8% diarré (se afsnittet 'Beskrivelse af udvalgte bivirkninger' nedenfor).

Tabel over bivirkninger

Det kliniske udviklingsprogram for insulin icodec/semaglutid omfattede 1.325 patienter behandlet med insulin icodec/semaglutid fra kliniske fase 3a-studier hver af 52 ugers varighed.

Bivirkninger forbundet med insulin icodec/semaglutid indhentet fra kliniske studier er angivet nedenfor. Bivirkningerne er kodet efter foretrukne termer under MedDRA-systemorganklasse (SOC) og er anført efter hyppighed baseret på kliniske fase 3a-studier. Hyppigheden af bivirkningerne udtrykkes i henhold til de følgende kategorier: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering vises bivirkninger efter aftagende sværhedsgrad.

Tabel 1 Bivirkninger

MedDRA-systemorgan klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Immunsystemet		Overfølsomhed ¹		Anafylaktisk reaktion ⁷	
Metabolisme og ernæring	Hypoglykæmi	Nedsat appetit			
Nervesystemet		Hovedpine Svimmelhed	Smagsforstyrrelser		
Øjne		Komplikationer ved diabetisk retinopati ²			
Hjerte		Øget hjerterefrekvens ³			
Mave-tarm-kanalen	Kvalme Diarré	Opkastning Mavesmerter ⁴ Abdominal distention Forstoppelse Dyspepsi Gastritis Gastroøsofageal reflux sygdom (GØRS)	Akut pankreatitis Forsinket ventrikeltømning ⁷		Tarmobstruktion ⁸

MedDRA-systemorgan klasse	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
		Eruktation Flatulens			
Lever og galdeveje			Cholelithiasis		
Hud og subkutane væv				Lipodystrofi Kutan amyloidose	Angioødem ⁸
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		Træthed	Reaktion på injektionsstedet ⁵ Perifert ødem ⁶		
Undersøgelser		Forhøjet lipase ⁷ Forhøjet amylase ⁷			

¹Samlet term, der dækker bivirkninger relateret til overfølsomhedsreaktioner såsom udslæt.

²Samlet term, der dækker bivirkninger relateret til diabetisk retinopati.

³Samlet term, der dækker bivirkninger relateret til øget hjerterefrekvens.

⁴Samlet term, der dækker bivirkninger relateret til mavesmerter.

⁵Samlet term, der dækker bivirkninger relateret til reaktioner på injektionsstedet.

⁶Samlet term, der dækker bivirkninger relateret til perifert ødem.

⁷Bivirkninger observeret i fase 3a-studier med monoterapi med subkutan semaglutid.

⁸Fra bivirkningsrapporter efter markedsføring om monoterapi med subkutan semaglutid.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Hypoglykæmi

I kliniske fase 3a-studier med insulin icodec/semaglutid blev alvorlig hypoglykæmi defineret som hypoglykæmi forbundet med svær kognitiv svækkelse, der krævede ekstern hjælp til bedring, og klinisk signifikant hypoglykæmi blev defineret som plasmaglukoseværdi under 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

Hos patienter med type 2-diabetes mellitus, som tidligere var blevet behandlet med basalinsulin, var andelen af patienter, som rapporterede alvorlige eller klinisk signifikante hypoglykæmiske episoder 7,1% vs. 20,8% (insulin icodec/semaglutid vs. insulin icodec) og 10,0% vs. 58,5% (insulin icodec/semaglutid vs. basal-bolusinsulin regime). Hos patienter med type 2-diabetes mellitus, som tidligere var blevet behandlet med GLP-1-receptoragonister, var andelen af patienter, som rapporterede alvorlige eller klinisk signifikante hypoglykæmiske episoder, 3,5% vs. 3,8% (insulin icodec/semaglutid vs. subkutan semaglutid).

Hos patienter med type 2-diabetes mellitus, som tidligere var blevet behandlet med basalinsulin, var den estimerede forekomst af alvorlige eller klinisk signifikante hypoglykæmiske episoder pr. patientårs eksponering (Patient Years of Exposure, PYE) 0,153 vs. 0,68 (insulin icodec/semaglutid vs. insulin icodec) og 0,257 vs. 2,18 (insulin icodec/semaglutid vs. basal-bolusinsulin regime). Hos patienter med type 2-diabetes mellitus, som tidligere var blevet behandlet med GLP-1-receptoragonister, var den estimerede forekomst af alvorlige eller klinisk signifikante hypoglykæmiske episoder pr. PYE 0,04 vs. 0,033 (insulin icodec/semaglutid vs. subkutan semaglutid).

Gastrointestinale bivirkninger

I kliniske fase 3a-studier forekom kvalme hos 20,1%, diarré hos 13,8%, opkastning hos 9,1% af patienterne, når de blev behandlet med insulin icodec/semaglutid.

Hos patienter, som tidligere var blevet behandlet med GLP-1-receptoragonister, var andelen af patienter, som rapporterede kvalme 11,7% med insulin icodec/semaglutid sammenlignet med 11,5% med subkutan semaglutid, diarré var 11,1% vs. 12,4%, og opkastning var henholdsvis 5,3% vs. 6,5%. Hos patienter med type 2-diabetes mellitus, som tidligere var blevet behandlet med basalinsulin, var andelen af patienter, som rapporterede kvalme 23,8% med insulin icodec/semaglutid sammenlignet med 3,9% med insulin icodec, diarré var 15,8% vs. 7,3%, og opkastning var henholdsvis 10,6% og 2,6%. Andelen af patienter, der rapporterede kvalme, var 21,8% med insulin icodec/semaglutid sammenlignet med 2,4% med et basal-bolusinsulin regime, diarré var 12,6% vs. 5,5%, og opkastning var henholdsvis 10,0% vs. 2,7%.

De fleste hændelser var milde til moderate i sværhedsgrad med en middelvarighed på 2-4 dage, og rapporteringen af hændelser faldt over tid. Bivirkningerne førte til seponering af behandling hos 2,5%, afbrydelser hos 1,7% og reduceret dosis hos 4,2% af patienterne.

Komplikationer ved diabetisk retinopati

Et 2-årigt klinisk studie med subkutan semaglutid undersøgte 3.297 patienter med type 2-diabetes mellitus med høj kardiovaskulær risiko, lang varighed af diabetes og dårligt kontrolleret blodsukker. I dette studie forekom der vurderede hændelser af komplikationer med diabetisk retinopati hos flere patienter, der blev behandlet med subkutan semaglutid (3,0%) sammenlignet med placebo (1,8%). Dette blev observeret hos insulinbehandlede patienter med kendt diabetisk retinopati. Behandlingsforskellen viste sig tidligt og fortsatte gennem hele studiet.

I de kliniske fase 3a insulin icodec/semaglutid studier med 52 ugers behandlingsvarighed med 2.637 patienter med lang varighed af type 2-diabetes mellitus, blev der rapporteret bivirkninger relateret til diabetisk retinopati hos 9,3% af deltagere behandlet med insulin icodec/semaglutid og 8,1% af deltagere behandlet med komparatorer. Hos deltagere uden diabetisk retinopati ved *baseline* blev der observeret hændelser med diabetisk retinopati ved uge 52 hos 5,2% i gruppen med insulin icodec/semaglutid og 3,8% i komparatorgruppen. De fleste hændelser var milde eller moderate uden tegn/symptomer og blev opdaget ved øjenundersøgelsen ved studiets afslutning.

Hud og subkutane væv

Lipodystrofi (inklusiv lipohypertrofi, lipoatrofi) og kutan amyloidose kan forekomme på injektionsstedet og forsinke den lokale absorption af insulin. Kontinuerligt skift af injektionssted inden for det givne injektionsområde kan medvirke til at reducere eller forebygge disse reaktioner (se pkt. 4.4).

Øget hjerterefrekvens

Der er blevet observeret øget hjerterefrekvens for GLP-1-receptoragonister. I den semaglutid-naive population i to af fase 3a-studierne var de estimerede middellændringer i puls med insulin icodec/semaglutid henholdsvis 1,59 slag i minuttet vs. -0,12 slag i minuttet (insulin icodec/semaglutid vs. insulin icodec) og 1,11 slag i minuttet vs. 0,67 slag i minuttet (insulin icodec/semaglutid vs. basal-bolusinsulin regime). Fase 3a-studiet, der sammenlignede insulin icodec/semaglutid med semaglutid, viste en estimeret middellændring i pulsen på -1,11 slag i minuttet for insulin icodec/semaglutid og -0,40 slag i minuttet for semaglutid.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hypoglykæmi og gastrointestinale bivirkninger kan opstå, hvis en patient doseres med mere Kyinsu end nødvendigt.

Hypoglykæmi kan udvikle sig i sekventielle faser:

- Mild hypoglykæmi kan behandles med oral indtagelse af glucose eller andre sukkerholdige produkter. Det anbefales derfor, at patienten altid bærer sukkerholdige produkter på sig.
- Alvorlig hypoglykæmi, hvor patienten ikke er i stand til at behandle sig selv, kan behandles med glucagon administreret intramuskulært, subkutant eller intranasalt af en oplært person eller med glucose administreret intravenøst af sundhedspersonale. Glucose skal gives intravenøst, hvis patienten ikke reagerer på glucagon inden for 10 til 15 minutter. Efter at bevidstheden er genvundet, anbefales det at give patienten kulhydrater oralt for at forhindre et tilbagefald.

I tilfælde af gastrointestinale bivirkninger skal passende behandling initieres baseret på patientens kliniske tegn og symptomer. En længerevarende observationsperiode og behandling for gastrointestinale symptomer kan være nødvendig i betragtning af semaglutids lange halveringstid på ca. 1 uge.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler, der anvendes til diabetes, insuliner og analoger til injektion, langtidsvirkende,
ATC-kode: A10AE57.

Virkningsmekanisme

Insulin icodec/semaglutid kombinerer to aktive stoffer med komplementære virkningsmekanismer for at forbedre glykæmisk kontrol: insulin icodec, en basalinsulinanalog, og semaglutid, en GLP-1-receptoragonist.

Insulin icodec

En langsom og stabil glucosesænkende virkning af insulin icodec skyldes en albuminbinding samt reduceret insulinreceptorbinding og *clearance*. Den forlængede halveringstid for insulin icodec afspejler et depot af insulin icodec i kredsløbet og i det interstitielle rum, hvorfra insulin icodec langsomt og kontinuerligt frigives og specifikt binder sig til insulinreceptoren. Når insulin icodec bindes til humaninsulinreceptoren, medfører det samme farmakologiske virkninger som humant insulin.

Den primære virkning af insulin, herunder insulin icodec, er at regulere glucosemetabolismen. Insulin og dets analoger sænker blodsukkeret ved at aktivere specifikke insulinreceptorer for at stimulere optagelsen af perifer glucose, specielt i skeletmuskulatur og fedt, og for at hæmme produktion af leverglucose. Insulin hæmmer også lipolyse og proteolyse og fremmer proteinsyntese.

Semaglutid

Semaglutid er en GLP-1-analog med 94% sekvenshomologi til humant GLP-1. Semaglutid virker som en GLP-1-receptoragonist, der selektivt bindes til og aktiverer GLP-1-receptoren, målet for det native GLP-1.

GLP-1 er et fysiologisk hormon, der har flere funktioner i reguleringen af glucose og appetit, og i det kardiovaskulære system. Påvirkningen af glucose og appetit medieres specifikt via GLP-1-receptorer i pankreas og hjernen.

Semaglutid reducerer glucose i blodet på en glucoseafhængig måde ved at stimulere insulinsekretion og sænke glucagonsekretion, når glucosekoncentration i blodet er høj. Sænkingsmekanismen for glucose i blodet involverer desuden en mindre forsinkelse af ventrikeltømning i den tidlige postprandiale fase. Under hypoglykæmi mindsker semaglutid insulinsekretionen uden at hæmme glukagonsekretionen.

Semaglutid reducerer legemsvægt og legemsfedtmasse via nedsat energiindtag, der involverer generelt reduceret appetit. Desuden reducerer semaglutid præferencen for fødevarer med højt fedtindhold.

GLP-1-receptorer udtrykkes også i hjertet, blodkar, immunsystemet og nyrerne. Virkningsmekanismen for semaglutid er sandsynligvis multifaktoriel. Indirekte virkninger indikeres af den gavnlige virkning af semaglutid på plasmalipider, sænket systolisk blodtryk og reduceret inflammation i kliniske studier, men direkte virkninger er sandsynligvis også involveret. I dyreforsøg svækkede semaglutid udviklingen af aterosklerose ved at forhindre progression af aortisk plaque og reducere inflammation i plaquen.

Kliniske data viste, at semaglutid sænkede albuminuri hos patienter med nyresygdom.

Farmakodynamisk virkning

Insulin icodec/semaglutid

Indvirkningen af kombinationen af insulin icodec og semaglutid på farmakodynamikken af insulin icodec/semaglutid er ikke blevet undersøgt i et klinisk farmakologisk studie.

Klinisk virkning og sikkerhed

Sikkerheden og virkningen af insulin icodec/semaglutid blev evalueret i tre multinationale, randomiserede, aktivt kontrollerede parallelgruppe fase 3 kliniske studier. I de tre kliniske studier (COMBINE 1-3) var det primære formål vurderingen af glykæmisk kontrol målt ved ændring i HbA_{1c} fra baseline til uge 52. Disse studier blev udført med forskellige populationer af patienter med type 2-diabetes mellitus, defineret ved deres tidligere antidiabetiske behandling. Komparatorbehandlinger omfattede én gang ugentlig insulin icodec (COMBINE 1), subkutan semaglutid 1 mg (COMBINE 2) og et basal-bolus regime bestående af insulin glargin 100 enheder/ml og insulin aspart (COMBINE 3).

I alle fase 3a kliniske studier var startdosis af insulin icodec/semaglutid 40 dosistrin (svarende til 40 enheder insulin icodec og 0,114 mg semaglutid), og doserne blev titreret én gang ugentligt med +/- 10 dosistrin efter et titreringsregime (se Tabel 2).

Tabel 2: Titreringsregime af insulin icodec/semaglutid i COMBINE 1-3

Fasteplasmagluose			Dosisjustering
Værdi, der skal bruges	mmol/l	mg/dl	Dosistrin
Laveste fasteplasmagluose	<4,4	<80	-10
Gennemsnit af fasteplasmagluose	4,4-7,2	80-130	0
	>7,2	>130	+10

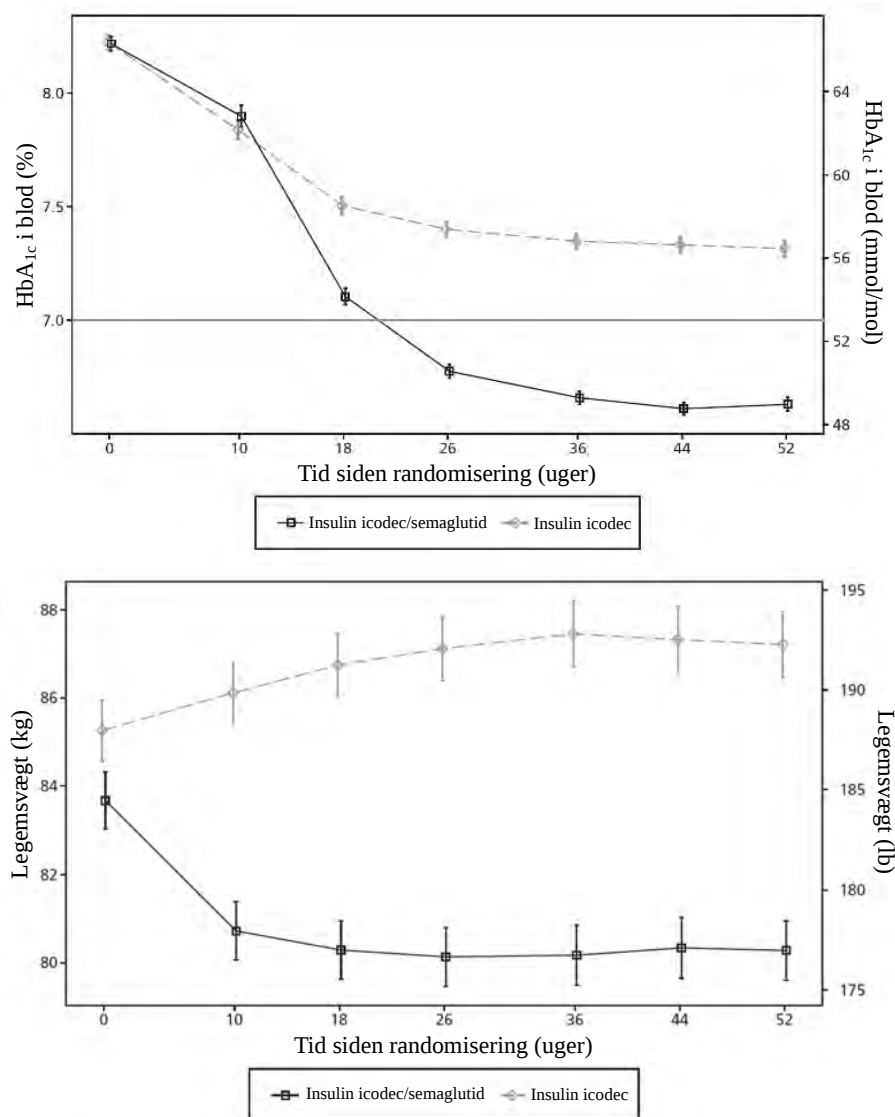
I de kliniske fase 3-studier var dosisjusteringen baseret på gennemsnittet af tre selvmålte plasmagluose (SMPG) værdier før morgenmad målt på titreringsdagen og de to foregående dage.

De kliniske fase 3-studier med patienter med type 2-diabetes mellitus muliggjorde opretholdelse af nuværende antidiabetisk behandling uden insulin på samme dosisniveau, bortset fra glinider, sulfonylurinstoffer og DPP-4-hæmmere, som blev seponeret.

Skift fra basalinsulin: insulin icodec/semaglutid sammenlignet med én gang ugentlig basalinsulin icodec (studie 4591 – COMBINE 1)

Et 52-ugers randomiseret, åbent klinisk studie blev udført med patienter med type 2-diabetes mellitus, som var utilstrækkeligt kontrolleret med basalinsulin, og som var randomiseret til insulin icodec/semaglutid eller insulin icodec, alle med (93,6%) eller uden (6,4%) orale antidiabetika. Ved *baseline* havde patienterne en gennemsnitlig diabetesvarighed på 15,34 år, en gennemsnitlig HbA_{1c} på 8,22% og et gennemsnitligt BMI på 29,90 kg/m².

De vigtigste resultater fra studiet er vist i Figur 1 og Tabel 3.



Middelværdi (symbol) ± standardfejl for middelværdien (*error bars*).

Figur 1 Middelændring i HbA_{1c} efter behandlingsuge (øverst) og legemsvægt efter behandlingsuge (nederst) – COMBINE 1

Tabel 3 Resultater fra åbent (52 uger) klinisk studie, der sammenligner én gang ugentlig insulin icodec/semaglutid med én gang ugentlig insulin icodec hos deltagere med type 2-diabetes mellitus, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med daglig basalinsulin – COMBINE 1

	Insulin icodec/semaglutid	Insulin icodec
N (fuldt analysesæt)	646	645
HbA _{1c} (%)		
Baseline (middel)	8,22	8,22
Afslutning af studie*	6,67	7,33
Ændring fra baseline ved uge 52*	-1,55	-0,89
Estimeret forskel [95% CI]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	
Patienter (%) der opnåede HbA _{1c} -mål		
<7% uden niveau 2 eller 3 hypoglykæmi og uden vægtøgning	55,7	10,2
Estimeret odds-ratio [95% CI]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	
Faste-plasmagluose (FPG) (mmol/l)		
Afslutning af studie*	6,92	7,06
Ændring fra baseline ved uge 52*	-1,68	-1,54
Estimeret forskel [95% CI]	-0,14 [-0,38; 0,10] ^b	
Tid i område 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Uge 48-52*	73,3	61,8
Estimeret forskel [95% CI]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Legemsvægt (kg)		
Baseline (middel)	83,67	85,26
Ændring fra baseline ved uge 52*	-3,70	1,89
Estimeret forskel [95% CI]	-5,59 [-6,14; -5,04] ^a	
Forekomster af hypoglykæmiske episoder pr. PYE*		
Niveau 2 eller niveau 3 (% af patienter*)	7,1	20,8
Forekomst af hypoglykæmi	0,153	0,68
Estimeret rate-ratio [95% CI]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Ugentlig dosis basalinsulin (E)		
Uge 50-52 (middel)*	182	355
Estimeret forskel [95% CI]	-172 [-190; -155] ^b	

PYE = patientårs eksponering

*Mindste kvadrater (LS) middel

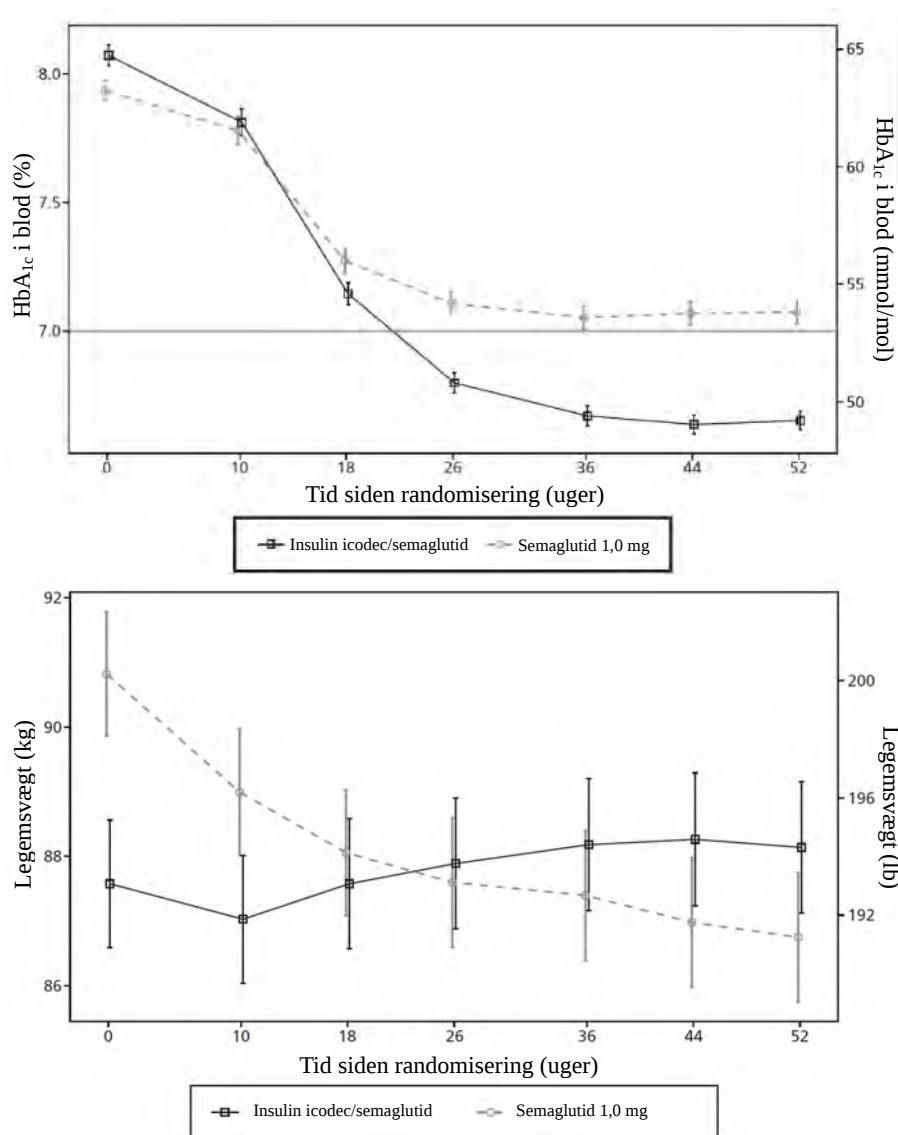
^a Kontrolleret for multiplicitet.

^b Ikke kontrolleret for multiplicitet.

^c 11,5% svarer til cirka 166 minutter mere tilbragt inden for området per dag.

Skift fra GLP-1-receptoragonist: insulin icodec/semaglutid sammenlignet med GLP-1-receptoragonist (studie 4592-COMBINE 2)

I et 52-ugers randomiseret, åbent klinisk studie blev sikkerheden og virkningen af insulin icodec/semaglutid sammenlignet med én gang ugentligt semaglutid hos patienter med type 2-diabetes mellitus, som havde utilstrækkelig glykæmisk kontrol med en GLP-1-receptoragonist. Studiet evaluerede effekten af begge behandlinger med (95,6%) eller uden (4,4%) orale antidiabetika. Ved *baseline* havde patienterne en gennemsnitlig diabetesvarighed på 12,64 år, en gennemsnitlig HbA_{1c} på 8,0% og et gennemsnitligt BMI på 31,11 kg/m².



Middelværdi (symbol) ± standardfejl for middelværdien (*error bars*).

Figur 2 Gennemsnitlig ændring i HbA_{1c} efter behandlingsuge (øverst) og legemsvægt efter behandlingsuge (nederst) – COMBINE 2

Tabel 4 Resultater fra åbent (52 uger) klinisk studie, der sammenligner én gang ugentlig insulin icodec/semaglutid med én gang ugentlig semaglutid hos deltagere med type 2-diabetes mellitus, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med en GLP-1-receptoragonist – COMBINE 2

	Insulin icodec/semaglutid	Semaglutid 1 mg
N (fuldt analysesæt)	342	341
HbA _{1c} (%)		
Baseline (middel)	8,07	7,93
Afslutning af studie*	6,65	7,10
Ændring fra baseline ved uge 52*	-1,35	-0,90
Estimeret forskel [95% CI]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Patienter (%) der opnåede HbA _{1c} -mål		
<7% uden niveau 2 eller 3 hypoglykæmi og uden vægtøgning ved uge 52*	30,2	40,5
Estimeret odds-ratio [95% CI]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	
Faste-plasmagluose (FPG) (mmol/l)		

	Insulin icodec/semaglutid	Semaglutid 1 mg
Afslutning af studie*	6,98	8,05
Ændring fra <i>baseline</i> *	-2,48	-1,41
Estimeret forskel [95% CI]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Legemsvægt (kg)		
<i>Baseline</i> (middel)	87,58	90,82
Ændring fra <i>baseline</i> ved uge 52*	0,84	-3,70
Estimeret forskel [95% CI]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
Forekomster af hypoglykæmiske episoder pr. PYE*		
Niveau 2 eller niveau 3 (% af patienter*)	3,5	3,8
Forekomst af hypoglykæmi	0,0399	0,0334
Estimeret rate-ratio [95% CI]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

PYE = patientårs eksponering.

* Mindste kvadrater (LS) middel

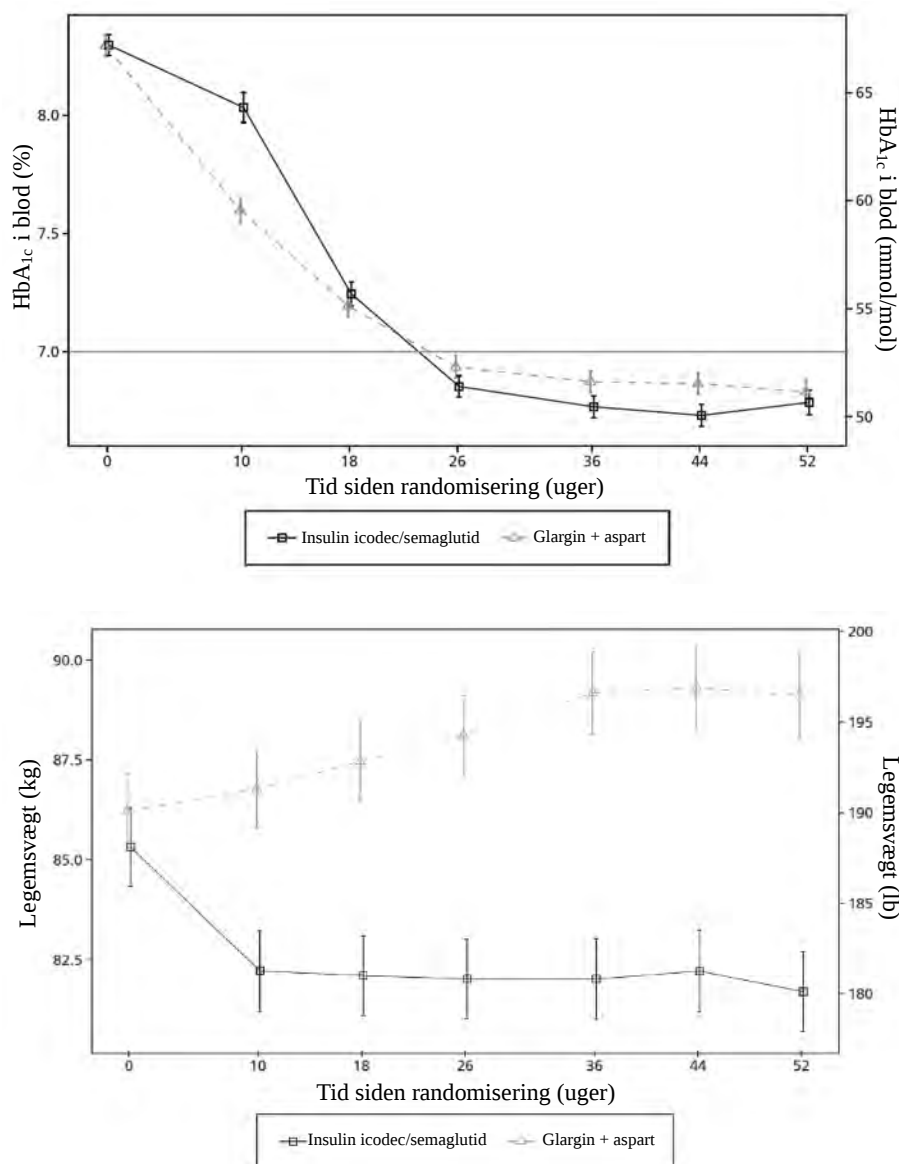
^a Kontrolleret for multiplicitet.

^b Ikke kontrolleret for multiplicitet.

Skift fra insulinregime, inklusiv basalinsulin: insulin icodec/semaglutid sammenlignet med et basal-bolusregime (studiet 4593 – COMBINE 3).

Et 52-ugers randomiseret, åbent klinisk studie blev udført med patienter med type 2-diabetes mellitus, som var utilstrækkeligt kontrolleret på basalinsulin, og som var randomiseret til insulin icodec/semaglutid eller basal-bolusinsulin regime, alle med (95,3%) eller uden (4,7%) orale antidiabetika. Basal-bolusinsulin regimet bestod af daglig basalinsulin (insulin glargin 100 enheder/ml) i kombination med bolusinsulin (insulin aspart). Ved *baseline* havde patienterne en gennemsnitlig diabetesvarighed på 14,42 år, en gennemsnitlig HbA_{1c} på 8,30% og et gennemsnitligt BMI på 30,39 kg/m².

De vigtigste resultater fra studiet er vist i Figur 3 og Tabel 5.



Middelværdi (symbol) $\pm$ standardfejl for middelværdien (*error bars*).

Figur 3 Middelændring i HbA_{1c} efter behandlingsuge (øverst) og legemsvægt efter behandlingsuge (nederst) – COMBINE 3

Tabel 5 Resultater fra et åbent (52 uger) klinisk studie, der sammenligner én gang ugentlig insulin icodec/semaglutid med daglig insulin glargin kombineret med insulin aspart hos deltagere med type 2-diabetes mellitus, der ikke er tilstrækkeligt kontrolleret med daglig basalinsulin – COMBINE 3

	Insulin icodec/semaglutid	Basal-bolusinsulin regime
N (fuldt analysesæt)	340	339
HbA _{1c} (%)		
Baseline (middel)	8,30	8,29
Afslutning af studie*	6,83	6,89
Ændring fra baseline ved uge 52*	-1,47	-1,40
Estimeret forskel [95% CI]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
Patienter (%) der opnåede HbA _{1c} -mål		
<7% uden niveau 2 eller 3 hypoglykæmi og uden vægtøgning*	50,1	5,95
Estimeret odds-ratio [95% CI]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	

	Insulin icodec/semaglutid	Basal-bolusinsulin regime
Faste-plasmaglukose (FPG) (mmol/l)		
Afslutning af studie*	7,12	7,10
Ændring fra <i>baseline</i> ved uge 52*	-1,56	-1,58
Estimeret forskel [95% CI]	0,02 [-0,34; 0,38] ^c	
Tid i område 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Uge 48-52*	68,6	66,4
Estimeret forskel [95% CI]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{c, d}	
Legemsvægt (kg)		
<i>Baseline</i> (middel)	85,32	86,22
Ændring fra <i>baseline</i> ved uge 52*	-3,56	3,16
Estimeret forskel [95% CI]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^b	
Forekomster af hypoglykæmiske episoder pr. PYE*		
Niveau 2 eller niveau 3 (% af patienter*)	10,0	58,5
Forekomst af hypoglykæmi	0,257	2,18
Estimeret rate-ratio [95% CI]	0,12 [0,08; 0,17] ^b	
Ugentlig insulindosis (i alt) (E)		
Uge 50-52 (middel)*	196	466 ^e
Estimeret forskel [95% CI]	-270 [-303; -236] ^b	

PYE = patientårs eksponering.

* Mindste kvadrater (LS) middel

^a Kontrolleret for multiplicitet. Non-inferioritetsmargin 0,3%-punkt.

^b Kontrolleret for multiplicitet.

^c Ikke kontrolleret for multiplicitet.

^d 2,21% svarer til cirka 31 minutter mere tilbragt inden for området per dag.

^e Den samlede ugentlige insulindosis for komparatoren inklusiv bolus - og basalinsulin.

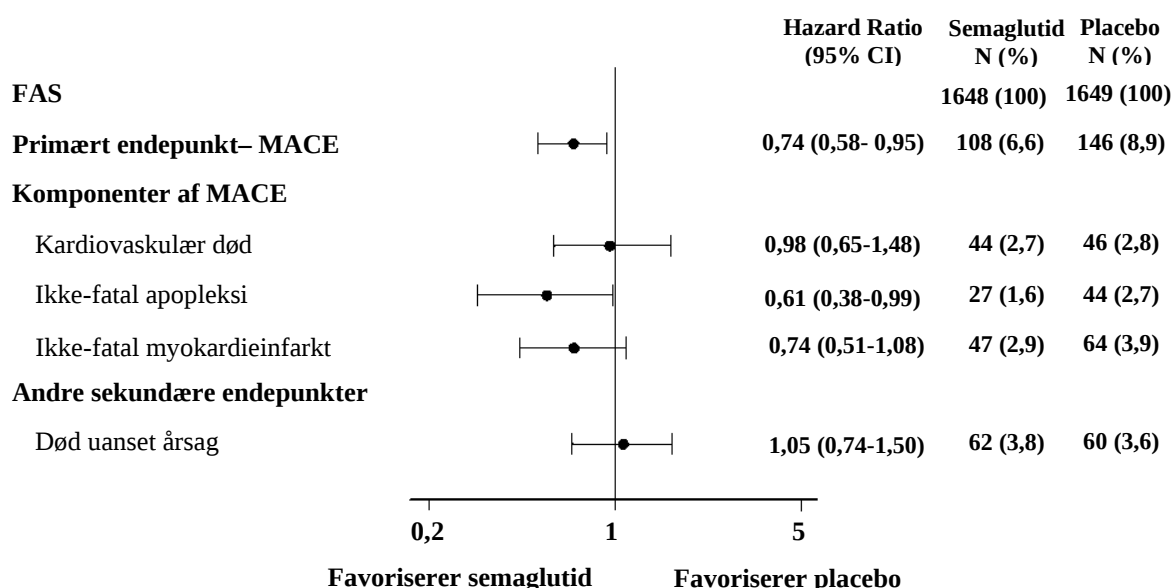
Kardiovaskulære resultater i SUSTAIN-programmet (semaglutid)

Der er ikke udført kardiovaskulære kliniske endepunktsstudier med insulin icodec/semaglutid. Virkningen af semaglutid, en monokomponent af insulin icodec/semaglutid, på kardiovaskulære hændelser hos voksne med type 2-diabetes mellitus, som havde en diagnosticeret kardiovaskulær (CV) sygdom eller var i risiko for CV sygdom, blev evalueret i SUSTAIN 6 studiet (kardiovaskulært endepunktsstudie med subkutan semaglutid én gang ugentligt).

SUSTAIN 6 studiet var et 104-ugers placebokontrolleret dobbeltblindet studie med 3.297 patienter med type 2-diabetes mellitus og høj kardiovaskulær risiko. Disse patienter blev randomiseret til enten subkutan semaglutid 0,5 mg én gang ugentligt, subkutan semaglutid 1 mg én gang ugentligt eller tilsvarende placebo i tillæg til standardbehandling, der efterfølgende blev fulgt i 2 år.

Studiepopulationen var fordelt efter alder: 1.598 patienter (48,5%) ≥65 år, 321 (9,7%) ≥75 år og 20 (0,6%) ≥85 år. Der var 2.358 patienter med normal eller let nedsat nyrefunktion, 832 med moderat og 107 med svær nedsat nyrefunktion eller nyresygdom i slutstadiet. Der var 61% mænd, og gennemsnitsalderen var 65 år, og det gennemsnitlige BMI var 33 kg/m². Gennemsnitsvarigheden af diabetes var 13,9 år.

Det primære endepunkt var tiden fra randomisering til første forekomst af en større kardiovaskulær hændelse (MACE (*major adverse cardiovascular event*)): kardiovaskulær død, ikke-fatal myokardieinfarkt eller ikke-fatal apopleksi (Figur 4).



Figur 4 Forest-plot: analyser af tiden til første forekomst af det sammensatte endepunkt, dets komponenter og død uanset årsag (SUSTAIN 6)

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med insulin icodec/semaglutid i alle undergrupper af den pædiatriske population for type 2-diabetes mellitus (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Immunogenicitet

Hos patienter med type 2-diabetes mellitus inducerede behandling med insulin icodec/semaglutid udvikling af anti-lægemiddel-antistof (ADA, *anti-drug-antibody*) mod både subkutan insulin icodec og semaglutid. Hos tidligere insulin-naive patienter udviklede 68,2% anti-insulin icodec antistoffer (COMBINE 2). Hos patienter, der tidligere er blevet behandlet med insulin, udviklede 72,5% anti-insulin icodec antistoffer (COMBINE 1). De fleste anti-insulin icodec antistof-positive patienter krydsreagerede også med humant insulin. ADA-titre toppede tidligt efter 6-10 ugers behandling og faldt derefter.

Insulin icodec-antistoffer syntes ikke at være forbundet med en øget risiko for reaktioner på injektionsstedet, overfølsomhed eller hypoglykæmiske episoder. På grund af det begrænsede antal tilfælde kunne der ikke drages faste konklusioner vedrørende korrelationen mellem ændringer i antistoftitre fra *baseline* og virkningsparametre. De 26 ugers immunogenicitetsfund i det kliniske udviklingsprogram for insulin icodec indikerede imidlertid ikke nogen korrelation mellem ændring i insulin icodec-antistoffer og virkningsparametre.

Udvikling af anti-semaglutid-antistoffer ved behandling med insulin icodec/semaglutid, forekom sjældent, da kun 1,4% udviklede anti-semaglutid-antistoffer, og disse var hovedsageligt af forbigående karakter. Antallet af tilfælde var for lavt til at tillade korrekte vurderinger af sammenhænge med virknings- og sikkerhedsparametre. I det kliniske udviklingsprogram for subkutan semaglutid blev der ikke identificeret nogen indvirkning på semaglutid-eksponering, HbA_{1c} eller sikkerhedsprofilen for semaglutid, og der var ingen tydelig sammenhæng med immunogenicitets-relaterede bivirkninger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Følgende afspejler de farmakokinetiske egenskaber af insulin icodec/semaglutid, medmindre det er angivet, at de anførte data er fra administration af insulin icodec eller semaglutid alene.

Den farmakokinetiske profil af insulin icodec/semaglutid stemmer overens med dosering én gang ugentligt, og den kliniske *steady state* koncentration af insulin icodec og semaglutid opnås efter 3-4 ugers ugentlig administration.

Virkningen af ADA betragtes ikke som klinisk relevant for farmakokinetikken for semaglutid eller insulin icodec.

Absorption

I kliniske farmakologiske studier blev den samlede eksponering (relativ biotilgængelighed) af insulin icodec og semaglutid ikke påvirket på en klinisk relevant måde ved administration som insulin icodec/semaglutid sammenlignet med separat administration af insulin icodec og semaglutid.

Der blev ikke observeret klinisk relevante forskelle i den estimerede maksimale koncentration og tid til maksimal koncentration af insulin icodec efter administration af insulin icodec/semaglutid og separat administration af insulin icodec.

Den maksimale koncentration af semaglutid var højere (op til 2 gange efter enkeltdosis og estimeret til 1,5 gange ved *steady state*), og tid til maksimal koncentration forekom tidligere efter administration af insulin icodec/semaglutid sammenlignet med separat administration af semaglutid.

Fordeling

Insulin icodec og semaglutid er i udstrakt grad bundet til plasmaproteiner (>99% for begge).

Biotransformation

Nedbrydningen af insulin icodec svarer til den for humant insulin; alle metabolitter, som dannes, er inaktive.

Semaglutid metaboliseres i udstrakt grad via proteolytisk spaltning af peptidrygraden og sekventiel beta-oxidation af fedtsyresidekæden. Enzymet neutral endopeptidase (NEP) antages at være involveret i metabolismen af semaglutid.

Elimination

Insulin icodec og semaglutid har en halveringstid på ca. 1 uge efter subkutan administration.

I et klinisk studie med en enkelt subkutan dosis af radioaktivt mærket semaglutid blev det konstateret, at de primære udskillelsesveje for semaglutid-relateret materiale var via urin og fæces. Ca. 2/3 af det semaglutid-relaterede materiale blev udskilt via urin og ca. 1/3 med fæces. Ca. 3% af dosis blev udskilt som intakt semaglutid via urinen. Hos patienter med type 2-diabetes mellitus var *clearance* af semaglutid ca. 0,05 l/time. Med en eliminationshalveringstid på ca. 1 uge vil semaglutid være til stede i kredsløbet i omkring 5 uger efter den sidste dosis.

Linearitet/non-linearitet

Insulin icodec-eksponering stiger proportionalt med insulin icodec/semaglutid-dosen inden for det undersøgte dosisområde (40-350 E). Semaglutid-eksponering stiger omtrent proportionalt med insulin icodec/semaglutid-dosen inden for det undersøgte dosisområde (0,1-1 mg).

Særlige patientgrupper

Alder, køn og etnisk oprindelse

Alder (22-87 år), køn, race (hvid, sort eller afrikansk-amerikansk, kinesisk, japansk og andre asiater) og etnicitet (spansk eller latinamerikansk, ikke-spansk eller -latinamerikansk) havde ingen klinisk

relevant effekt på farmakokinetikken af insulin icodec/semaglutid baseret på resultater fra en farmakokinetisk populationsanalyse.

Nedsat nyrefunktion

Baseret på farmakokinetisk-populationsanalyse bevares de farmakokinetiske egenskaber af insulin icodec og semaglutid generelt efter administration af insulin icodec/semaglutid, og der er ingen klinisk relevant forskel mellem deltagere med normal nyrefunktion og patienter med nedsat nyrefunktion, selvom erfaring hos patienter med nyresygdom i slutstadiet er begrænset.

Insulin icodec

Der er ingen forskel i farmakokinetik for insulin icodec mellem raske deltagere og patienter med nedsat nyrefunktion.

Semaglutid

Nedsat nyrefunktion påvirker ikke farmakokinetikken af semaglutid på en klinisk relevant måde. Det blev påvist med en enkelt dosis på 0,5 mg subkutan semaglutid til patienter med forskellige grader af nedsat nyrefunktion (let, moderat, svær eller patienter i dialyse) sammenlignet med deltagere med normal nyrefunktion. Dette blev også påvist for deltagere med type 2-diabetes mellitus og med nedsat nyrefunktion baseret på data fra fase 3a kliniske studier, selvom erfaring hos patienter med nyresygdom i slutstadiet var begrænset.

Nedsat leverfunktion

Insulin icodec

Der er ingen forskel i farmakokinetik for insulin icodec mellem raske deltagere og patienter med nedsat leverfunktion.

Semaglutid

Nedsat leverfunktion har ingen indvirkning på eksponeringen af semaglutid. Farmakokinetikken af semaglutid blev vurderet hos patienter med forskellige grader af nedsat leverfunktion (let, moderat, svær) sammenlignet med deltagere med normal leverfunktion i et klinisk studie med en enkeltdosis på 0,5 mg subkutan semaglutid.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data for insulin icodec/semaglutid viser ingen særlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder for mennesker vurderet ud fra studier af toksicitet ved gentagen dosering.

Insulin icodec

Non-kliniske data for monokomponenten insulin icodec viser ingen særlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder for mennesker vurderet ud fra studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet ved gentagen dosering samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Forholdet mellem mitogenetisk og metabolisk styrke for insulin icodec er sammenligneligt med humant insulins.

Semaglutid

Non-kliniske data for monokomponenten semaglutid viser ingen særlige sikkerhedsmæssige betænkeligheder for mennesker vurderet ud fra studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet eller genotoksicitet ved gentagen dosering.

Ikke-dødelige C-celletumorer i thyreoidea observeret hos gnavere er en virkning som følge af klasse for GLP-1-receptoragonister. I 2-årige karcinogenicitetsstudier med rotter og mus forårsagede semaglutid C-celletumorer i thyreoidea ved klinisk relevante eksponeringer. Der blev ikke observeret andre behandlingsrelaterede tumorer. C-celletumorer hos gnaverne skyldes en ikke-genotoksisk, specifik, GLP-1-receptormedieret mekanisme, som gnavere er særligt følsomme overfor. Relevansen af dette for mennesker anses for at være lav, men kan ikke udelukkes helt.

I fertilitetsstudier med rotter påvirkede semaglutid ikke parringspræstationen eller fertiliteten hos hanrotter. Hos hunrotter blev der observeret en øgning i længden af østroge cyklussen og en lille reduktion i corpora lutea (ovulationer) ved doser, der forbindes med tab af legemsvægt hos moderen.

I studier af embryo-føtal udvikling hos rotter forårsagede semaglutid embryotoksicitet ved doser under klinisk relevante eksponeringer. Semaglutid medførte betydelige reduktioner i moderrotters kropsvægt og reduktioner i embryonal overlevelse og vækst. Hos fostre blev der observeret alvorlige skelet- og viscerale misdannelser, herunder effekt på rørknogler, ribben, ryghvirvler, hale, blodkar og hjerneventrikler. Mekanistiske evalueringer indikerede, at embryotoksiciteten involverede GLP-1-receptormedieret nedsættelse af tilførslen af næring til embryoet hen over rottens blommesæk. På grund af artsforskelle i blommesækkens anatomi og funktion og på grund af manglende GLP-1-receptorudtryk i blommesækken hos ikke-humane primater anses det for usandsynligt, at denne mekanisme er relevant for mennesker. Dog kan en direkte effekt af semaglutid på fosteret ikke udelukkes.

I studier af udviklingstoksicitet hos kaniner og *cynomolgus*-aber blev der observeret graviditetstab og en let øget forekomst af fosterabnormaliteter ved klinisk relevante eksponeringer. Resultaterne var sammenfaldende med markant tab af legemsvægt hos moderdyrene på op til 16%. Det er ukendt, om disse effekter er relateret til moderens nedsatte fødeindtag som en direkte effekt af GLP-1.

Postnatal vækst og udvikling blev vurderet hos *cynomolgus*-aber. Ungerne var en smule mindre ved fødslen, men kom op på normal vægt i løbet af dieperioden.

Hos unge rotter medførte semaglutid forsinket kønsmodning hos både hanner og hunner. Denne forsinkelse havde ingen indvirkning på fertiliteten og reproduktionsevnen, hverken hos hun- eller hanrotter, eller på hunrotternes evne til at fastholde graviditet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpesoffer

Zinkacetat
Glycerol (E 422)
Phenol
Metacresol
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (til pH-justering) (E 524)
Saltsyre (til pH-justering) (E 507)
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforlideligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

Kyinsu må ikke tilsættes infusionsvæsker.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Opbevaringstid efter første ibrugtagning af pennen

Efter første ibrugtagning eller når medbragt som reserve kan lægemidlet opbevares i højst:

- 6 uger (Kyinsu (700 enheder + 2 mg)/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (0,43 ml).
- 8 uger (Kyinsu (700 enheder + 2 mg)/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen (1,5 ml og 1 ml).

Opbevares ved temperaturer under 30°C.

Kan opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Opbevar pennen med hættens påsat for at beskytte mod lys.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Før ibrugtagning

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke fryses. Må ikke komme tæt på køleelementet.

Opbevar pennen med hættens påsat for at beskytte mod lys.

Efter første ibrugtagning eller medbragt som reserve

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

0,43 ml, 1 ml eller 1,5 ml opløsning i en cylinderampul (type I-glas) med et stempel (chlorobutyl) og en lamineret gummiplade (bromobutyl) i en fyldt engangspen til flergangsbrug af polypropylen, polyoxymethylen, polycarbonat-acrylonitril-butadien-styren og acrylonitril-butadien-styren.

Den fyldte pen er beregnet til anvendelse sammen med 30G, 31G og 32G engangsnåle med en længde på op til 8 mm.

Pennens hoveddel er grøn, og pennens etiket er lyserød med et blå felt, der fremhæver formuleringens styrke. Den ydre emballage er lyserød med formuleringens styrke angivet i et blå felt.

Pakningsstørrelser

Kyinsu fyldt pen indeholdende 300 enheder insulin icodec og 0,86 mg semaglutid i 0,43 ml opløsning

- 1 fyldt pen uden nåle.
- 1 fyldt pen med 6 NovoFine Plus engangsnåle.

Kyinsu fyldt pen indeholdende 700 enheder insulin icodec og 2 mg semaglutid i 1 ml opløsning

- 1 fyldt pen uden nåle.
- 1 fyldt pen med 9 NovoFine Plus engangsnåle.

Kyinsu fyldt pen indeholdende 1.050 enheder insulin icodec og 3 mg semaglutid i 1,5 ml opløsning

- 1 fyldt pen uden nåle.
- 1 fyldt pen med 9 NovoFine Plus engangsnåle.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Dette lægemiddel er kun beregnet til én person.

Kyinsu må ikke anvendes, hvis opløsningen ikke er klar og farveløs eller næsten farveløs.

Kyinsu må ikke anvendes, hvis det har været frosset.

Der skal altid påsættes en ny nål før hver injektion.

Nåle må ikke genbruges. Nåle skal kasseres umiddelbart efter brug.

I tilfælde af blokerede nåle, skal patienter følge instruktionerne beskrevet i brugervejledningen, som findes i slutningen af indlægssedlen.

Se detaljeret brugervejledning i slutningen af indlægssedlen.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu/en>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE
UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER
OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER AF DE BIOLOGISK AKTIVE STOFFER OG FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren af de biologisk aktive stoffer

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

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden lancering udarbejde en træningsvejledning henvendt til alle patienter, der vil blive behandlet med Kyinsu. Træningsvejledningen har til formål at øge opmærksomheden og beskrive de vigtigste punkter vedrørende brugen for at minimere risikoen for medicineringsfejl på grund af forveksling og under skift fra anden injicerbar diabetesbehandling til Kyinsu én gang ugentligt hos voksne med type 2-diabetes mellitus.

Træningsvejledningen indeholder oplysninger og instruktioner relateret til følgende nøgleelementer:

For medicineringsfejl under skift fra anden injicerbar diabetesbehandling:

- Instruktioner, der angiver, at dosisjusteringen af Kyinsu er forskellig fra andre injicerbare diabetesbehandlinger.
- Instruktioner om nøje at overholde det ugentlige doseringsregime, der er ordineret af sundhedspersonalet.
- Instruktioner om at kontrollere, hvor mange dosistrin der blev valgt før injektion af den ugentlige dosis.
- Instruktioner om altid at bruge dosistælleren og dosismarkøren til at vælge dosis. Tæl ikke pennens klik for at vælge dosis.

For medicineringsfejl på grund af forveksling:

- Instruktioner om altid at kontrollere produktets etiket før hver injektion for at undgå utilsigtet forveksling mellem Kyinsu og andre injicerbare diabetesbehandlinger.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal blive enig i det endelige indhold af træningsvejledning samt en kommunikationsplan med den nationale kompetente myndighed i hvert medlemsland før distribution af træningsvejledningen i det pågældende medlemsland.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE EMBALLAGE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Kyinsu (700 enheder + 2 mg)/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen
insulin icodec/semaglutid

2. ANGIVELSE AF AKTIVE STOFFER

1 ml opløsning indeholder 700 enheder insulin icodec og 2 mg semaglutid.

Hver fyldt pen indeholder 300 enheder insulin icodec og 0,86 mg semaglutid i en 0,43 ml opløsning.

Hver fyldt pen indeholder 700 enheder insulin icodec og 2 mg semaglutid i en 1 ml opløsning.

Hver fyldt pen indeholder 1.050 enheder insulin icodec og 3 mg semaglutid i en 1,5 ml opløsning.

10 dosistrin indeholder 10 enheder insulin icodec og 0,029 mg semaglutid.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Zinkacetat, glycerol, phenol, metacresol, natriumchlorid, natriumhydroxid (til pH-justering), saltsyre (til pH-justering) og vand til injektionsvæsker. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD

Injektionsvæske, opløsning
FlexTouch

1x0,43 ml fyldt pen

1x0,43 ml fyldt pen med 6 engangsnåle

1x1 ml fyldt pen

1x1 ml fyldt pen med 9 engangsnåle

1x1,5 ml fyldt pen

1x1,5 ml fyldt pen med 9 engangsnåle

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ

Læs indlægssedlen inden brug.
subkutan anvendelse

én gang ugentligt

Pennen viser dosistrin.
Et trin svarer til 10 dosistrin.

Åbn her

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER
--

Brug kun klar, farveløs eller næsten farveløs opløsning.
Kun til individuel brug.
Brug en ny nål til hver injektion.
Nåle medfølger ikke

8. UDLØBSDATO

EXP/
Efter første ibrugtagning: Anvendes inden for 6 uger (fyldt pen med 0,43 ml)
Efter første ibrugtagning: Anvendes inden for 8 uger (fyldte penne med 1 ml og 1,5 ml)

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Må ikke fryses.

Efter første ibrugtagning:
Opbevares ved temperaturer under 30°C.
Kan opbevares i køleskab (2°C – 8°C).
Opbevar pennen med hættens påsat for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kassér nålen sikkert efter hver injektion

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1992/001 1 fyldt pen med 0,43 ml uden nåle

EU/1/25/1992/002 1 fyldt pen med 0,43 ml (med 6 engangsnåle)

EU/1/25/1992/003 1 fyldt pen med 1 ml uden nåle

EU/1/25/1992/004 1 fyldt pen med 1 ml (med 9 engangsnåle)

EU/1/25/1992/005 1 fyldt pen med 1,5 ml uden nåle

EU/1/25/1992/006 1 fyldt pen med 1,5 ml (med 9 engangsnåle)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Kyinsu

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**PENETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ**

Kyinsu (700 enheder + 2 mg)/ml injektionsvæske, opløsning
insulin icodec/semaglutid
FlexTouch
s.c.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

subkutan anvendelse
én gang ugentligt

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. ANDET

Novo Nordisk A/S

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Kyinsu (700 enheder + 2 mg)/ml injektionsvæske, opløsning i fyldt pen insulin icodec + semaglutid

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Kyinsu
3. Sådan skal du bruge Kyinsu
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Kyinsu er et lægemiddel mod diabetes, der indeholder to aktive stoffer:

- Insulin icodec: et erstatningsinsulin, der virker på samme måde som naturligt produceret insulin, men som virker i længere tid. Det hjælper med at kontrollere mængden af blodsukker i din krop.
- Semaglutid: et stof, der virker som hormonet GLP-1 i din krop. Det reducerer dit blodsukkerniveau, når det er for højt.

Kyinsu anvendes til at kontrollere blodsukkerniveauer hos voksne med type 2-diabetes, som ikke er kontrolleret med basalinsulin eller glukagonlignende peptid 1 (GLP-1). Kyinsu anvendes sammen med kost, motion og orale lægemidler (tages gennem munden) til behandling af diabetes.

2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Kyinsu

Brug ikke Kyinsu

- hvis du er allergisk over for insulin icodec, semaglutid eller et af de øvrige indholdsstoffer (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, **før du bruger** Kyinsu, hvis:

- du har type 1-diabetes – en tilstand hvor din krop ikke kan producere nok insulin.
- du har diabetisk ketoacidose – en komplikation af diabetes, der fører til for meget syre i blodet.
- du har lavt blodsukker. Dette kan ske, hvis din dosis af Kyinsu er for høj, hvis du springer et måltid over eller hvis du har udført ikke planlagt fysisk aktivitet – følg rådene i slutningen af denne indlægsseddel under 'For lavt blodsukker (hypoglykæmi)'.
- du har højt blodsukker – følg rådene i slutningen af denne indlægsseddel under 'For højt blodsukker (hyperglykæmi)'
- du har alvorligt hjertesvigt.

- du tager pioglitazon. Når pioglitazon bruges sammen med insulin, kræver det særlig opmærksomhed – se 'Andre lægemidler og Kyinsu' nedenfor.
- du har øjenproblemer. Pludseligt forbedret blodsukkerkontrol kan være forbundet med en forbigående forværring af diabetisk retinopati. Denne øjenlidelse kan forårsage synstab og blindhed hos mennesker med diabetes. Tal med din læge, hvis du har øjenproblemer.

Sørg for at bruge det rigtige lægemiddel. Kontrollér altid pennens etiket før hver injektion for at undgå forveksling mellem Kyinsu og andre lægemidler. Brugere, der er blinde eller har nedsat syn, bør få hjælp fra en person med godt syn, som har fået undervisning i at bruge den fyldte pen.

Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken **under behandling** med Kyinsu, hvis du har:

- svære og vedvarende smerter i maveområdet. Dette kan være et tegn på betændelse i bugspytkirtlen (akut pankreatitis).
- tab af væske fra kroppen (dehydrering), f.eks. i tilfælde af opkastning og diarré. Det er vigtigt at drikke masser af væske, især i de første uger af behandling med Kyinsu. Det er særligt vigtigt, hvis du har nyreproblemer.
- hudforandringer på injektionsstedet. Injektionsstedet bør løbende skiftes for at hjælpe med at forebygge forandringer i fedtvævet under huden. Sådanne ændringer omfatter fortykkelse eller sammentrækning eller knuder under huden. Kyinsu virker muligvis ikke særlig godt, hvis du injicerer i et område med knuder (se punkt 3 'Sådan skal du bruge Kyinsu'). Kontakt lægen, hvis du for øjeblikket injicerer i et område med buler, før du begynder at injicere i et andet område. Din læge kan råde dig til at kontrollere dit blodsukker oftere og tilpasse Kyinsu dosen eller andre diabeteslægemidler.

Skift fra andre injicerbare diabeteslægemidler

Det er vigtigt, at du altid kontrollerer, at du injicerer din ordinerede dosis, når du skifter fra andre injicerbare diabeteslægemidler, der tages dagligt eller én gang ugentligt til Kyinsu én gang ugentligt. Følg altid lægens anbefaling om, hvor meget lægemiddel du skal injicere (se punkt 3). Kontakt lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du er i tvivl om, hvordan du skal bruge Kyinsu.

Mad eller væske, der kommer ind i lungerne under anæstesi

Nogle patienter, der tager lægemidler som semaglutid (et af stofferne i Kyinsu) har oplevet problemer med, at mad eller væske fra maven er kommet ind i lungerne under fuld narkose eller dyb bedøvelse. Fortæl sundhedspersonalet, at du tager Kyinsu, før du skal have foretaget et indgreb, der kræver fuld narkose eller dyb bedøvelse.

Antistoffer mod Kyinsu

Behandling med Kyinsu kan få kroppen til at danne antistoffer mod insulin eller GLP-1 hormon. Dette kan i meget sjældne tilfælde kræve, at du ændrer din dosis af Kyinsu.

Børn og unge

Dette lægemiddel må ikke anvendes til børn og unge under 18 år. Der er ingen erfaring med brug af Kyinsu i denne aldersgruppe.

Brug af andre lægemidler sammen med Kyinsu

Fortæl altid lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis du bruger andre lægemidler, for nylig har brugt andre lægemidler eller planlægger at bruge andre lægemidler. Nogle lægemidler påvirker blodsukkerniveauet, og dette kan betyde, at din dosis af Kyinsu skal ændres.

Hvis du bruger **behandling med basalinsulin eller GLP-1-receptoragonist**, skal du tale med din læge om, hvornår du skal stoppe behandlingen med basalinsulin og GLP-1-receptoragonist, før du starter på behandling med Kyinsu.

Nedenstående liste omfatter de mest kendte lægemidler, som kan påvirke din behandling med Kyinsu.

Du kan have brug for en lavere dosis af Kyinsu, hvis du tager:

- andre lægemidler til behandling af diabetes (gennem munden eller ved injektion)

- sulfonamider – for bakterielle infektioner
- anabolske steroider (f.eks. testosteron)
- betablokkere – for højt blodtryk, hjertesygdom eller andre sygdomme. Disse lægemidler kan gøre det vanskeligere at genkende advarselssignalerne på lavt blodsukker (se oplysningerne i feltet sidst i denne indlægsseddel under 'Advarselssignalerne på for lavt blodsukker')
- acetylsalicylsyre og lægemidler, der kaldes salicylater – mod smerter og mild feber
- monoaminoxidasehæmmere – mod depression eller Parkinsons sygdom
- angiotensin-konverteringsenzymhæmmere – mod visse hjertelidelser eller forhøjet blodtryk. Disse lægemidler kan få dine blodsukkerniveauer til at falde (hypoglykæmi), når du bruger dem i kombination med Kyinsu.

Du kan have brug for en højere dosis af Kyinsu, hvis du tager:

- danazol – et lægemiddel, der påvirker ægløsning
- oral prævention (p-piller)
- skjoldbruskkirtelhormoner – mod sygdomme i skjoldbruskkirtlen
- væksthormon – mod mangel på væksthormon
- binyrebarkhormoner (som cortison) – mod betændelse
- sympatomimetika såsom adrenalin, salbutamol eller terbutalin – mod astma
- thiazider – mod forhøjet blodtryk eller for meget vand i kroppen (væskeophobning). Disse lægemidler kan få dine blodsukkerniveauer til at stige (hyperglykæmi), når du bruger dem i kombination med Kyinsu.

Warfarin og andre lignende **lægemidler**, der tages gennem munden **for at hæmme dannelse af blodpropper**. Du kan have brug for hyppige blodprøver for at kontrollere, hvor hurtigt dit blod størkner.

Octreotid og lanreotid – mod akromegali, en sjælden sygdom, der involverer for meget væksthormon. De kan enten øge eller reducere dit blodsukkerniveau.

Pioglitazon – et diabeteslægemiddel mod type 2-diabetes, der gives gennem munden. Nogle patienter med årelang type 2-diabetes, hjertesygdom eller tidligere slagtilfælde udviklede hjertesvigt, når de blev behandlet med pioglitazon og insulin. Informer straks din læge ved tegn på hjertesvigt, såsom åndenød, træthed, ophobning af væske, vægtøgning, hævede ankler.

Brug af Kyinsu sammen med alkohol

Dit blodsukkerniveau kan enten stige eller falde, hvis du drikker alkohol. Du skal kontrollere dit blodsukkerniveau oftere end normalt, når du drikker alkohol.

Graviditet og amning

Dette lægemiddel må ikke bruges under graviditet, da det er ukendt, om det påvirker et ufødt barn. Det anbefales derfor at anvende sikker prævention, mens du bruger dette lægemiddel. Hvis du gerne vil være gravid, skal du tale med lægen om, hvordan din behandling kan ændres, da du skal stoppe med at bruge dette lægemiddel mindst 2 måneder i forvejen.

Det vides ikke, om dette lægemiddel udskilles i modermælken, og en risiko for barnet kan ikke udelukkes. Kyinsu anbefales derfor ikke under amning. Lægen vil beslutte, om du skal stoppe behandlingen med dette lægemiddel eller amning.

Trafik-og arbejdssikkerhed

Kyinsu påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner, men det ændrer dine blodsukkerniveauer. Hvis dit blodsukker er for lavt eller for højt, kan det påvirke din evne til at køre bil eller betjene maskiner. Det kan også nedsætte din evne til at koncentrere dig eller reagere, hvilket kan udgøre en fare for dig eller andre. Kontakt din læge eller sygeplejerske for at få vejledning, hvis:

- du ofte har lavt blodsukker
- du har svært ved at vurdere, om du har for lavt blodsukker.

Kyinsu indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du bruge Kyinsu

Brug altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken.

Kyinsu gives **én gang ugentligt**.

- Injicér Kyinsu på samme ugedag. For at du bedre kan huske kun at injicere dette lægemiddel én gang ugentligt, anbefales det, at du noterer den valgte ugedag i en kalender.
- Du kan bruge lægemidlet når som helst på dagen.

Hvor meget skal du injicere

Du og din læge beslutter sammen:

- hvor meget Kyinsu du har behov for hver uge
- hvornår du skal måle dit blodsukkerniveau
- hvornår du har brug for at ændre din dosis – din læge kan ændre din dosis baseret på dit blodsukkerniveau
- om din behandling skal justeres, når du bruger andre lægemidler.

Den maksimale anbefalede ugentlige dosis er 350 dosistrin.

Sådan gives Kyinsu

Kyinsu er en fyldt pen med dosisindstilling.

- Kyinsu gives som en injektion under huden (subkutan injektion). Injicér ikke lægemidlet i en blodåre eller muskel.
 - o De bedste steder til injektion er foran på låret, på overarmen eller foran på maveskindet.
 - o Skift det område, hvor du injicerer hver gang, for at nedsætte risikoen for at få knuder og fordybninger i huden (se punkt 2 og 4).
 - o Brug altid en ny nål til hver injektion. Genbrug af nåle øger risikoen for tilstoppede nåle, hvilket kan føre til upræcis dosering. Kassér nålen sikkert efter brug.
 - o For at undgå doseringsfejl og potentiel overdosering, må du ikke bruge en sprøjte til at udtage opløsningen fra pennen.
- Kyinsu gives i dosistrin. Dosistælleren på pennen viser antallet af dosistrin.
- De fyldte penne med Kyinsu kan give følgende doser:
 - Den fyldte pen med 0,43 ml kan levere fra 10 til 300 dosistrin i én injektion i trin på 10 dosistrin.
 - Den fyldte pen med 1 ml kan levere fra 10 til 350 dosistrin i én injektion i trin på 10 dosistrin.
 - Den fyldte pen med 1,5 ml kan levere fra 10 til 350 dosistrin i én injektion i trin på 10 dosistrin.
- 10 dosistrin indeholder 10 enheder insulin icodec og 0,029 mg semaglutid.

Kontrollér altid etiketten på pennen, før du injicerer dit lægemiddel for at sikre, at du bruger den korrekte pen.

Hvis du er blind eller har svært ved at aflæse dosistælleren på pennen, må du ikke bruge denne pen uden hjælp. Få hjælp af en person med normalt syn, som er blevet oplært i at bruge den fyldte pen.

Før du bruger Kyinsu for første gang, viser lægen eller sygeplejersken dig, hvordan du skal injicere. Læs omhyggeligt 'Brugervejledning' på den anden side af denne indlægsseddel og brug pennen som beskrevet.

Brug ikke Kyinsu

- i insulininfusionspumper.
- hvis pennen er beskadiget eller ikke har været opbevaret korrekt (se punkt 5).
- hvis der er synlige partikler – opløsningen skal være klar og farveløs.

Hvis du har nyre- eller leverproblemer

Det kan være nødvendigt at kontrollere dit blodsukkerniveau oftere. Tal med lægen om ændringer i din dosis.

Hvis du har brugt for meget Kyinsu

Dit blodsukker kan blive lavt, eller du kan få kvalme eller kaste op. Hvis dit blodsukker bliver lavt, se rådene til sidst i denne indlægsseddel under – 'For højt blodsukker (hyperglykæmi)'.

Hvis du har glemt at bruge Kyinsu

- Hvis der er gået 3 dage eller mindre, efter du skulle have injiceret Kyinsu, skal du injicere det, så snart du kommer i tanke om det. Injicér derefter den næste dosis på din sædvanlige injektionsdag.
- Hvis der er gået mere end 3 dage, skal du injicere den glemte dosis, så snart du kommer i tanke om den. Du skal injicere din næste dosis af Kyinsu én uge, efter du har injiceret den glemte dosis. Hvis du ønsker at vende tilbage til din sædvanlige injektionsdag, kan du gøre det efter aftale med din læge ved at forlænge tiden mellem dine næste doser.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at bruge Kyinsu

Du må ikke holde op med at bruge Kyinsu uden at have aftalt det med din læge. Hvis du holder op med at bruge Kyinsu, kan dine blodsukkerniveauer stige (hyperglykæmi), og du kan udvikle ketoacidose. Se nærmere oplysninger til sidst i denne indlægsseddel under – 'For højt blodsukker (hyperglykæmi)'.

Spørg lægen, apotekspersonalet eller sygeplejersken, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Alvorlige bivirkninger

- **lavt blodsukker (hypoglykæmi)** – meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
 - Lavt blodsukker kan være meget alvorligt.
 - Hvis dit blodsukkerniveau falder for meget, kan du besvime.
 - Alvorligt lavt blodsukkerniveau kan forårsage hjerneskade og kan være livstruende. Forsøg straks at øge dit blodsukkerniveau, hvis du har tegn på lavt blodsukker (se rådet under 'For lavt blodsukker (hypoglykæmi)' i slutningen af denne indlægsseddel).
- **beskadigelse af øjets nethinde (komplikationer relateret til diabetisk retinopati), som kan forårsage synsproblemer** – almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer) Fortæl det til din læge, hvis du får problemer med øjnene, såsom synsændringer, under behandling med dette lægemiddel.
- **hudforandringer på injektionsstedet (lipodystrofi, kutan amyloidose)**– sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)
Hvis du injicerer dette lægemiddel for ofte på samme sted:
 - huden kan skrumpes ind eller blive tykkere
 - knuder under huden kan også skyldes ophobning af et protein kaldet amyloid.

Det kan være, at dette lægemiddel ikke virker så godt, hvis du injicerer i et område med knuder, hvor huden har trukket sig sammen eller er fortykket. Skift injektionssted ved hver injektion for at hjælpe med at forebygge disse hudforandringer.

- **alvorlige allergiske reaktioner (anafylaktiske reaktioner)** – sjældne (kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer)
Du skal straks søge lægehjælp og informere din læge hurtigst muligt, hvis du får symptomer såsom åndedrætsbesvær, hævelse af ansigt, læber, tunge og/eller hals med synkebesvær samt hurtig hjerterytme.

Andre bivirkninger

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- kvalme
- diarré

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- overfølsomhedsreaktioner, såsom udslæt eller kløe
- nedsat appetit
- hovedpine
- svimmelhed
- hurtig puls
- opkastning
- mavesmerter (abdominale)
- oppustet (distention) mave
- forstoppelse
- fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- betændelse i maveslimhinden (gastritis)
- tilbageløb af mavesyre eller halsbrand ('gastroøsofageal refluks sygdom')
- trang til at bøvse
- luft i maven (flatulens)
- træthed
- forhøjet niveau af bugspytkirtelenzymer såsom lipase og amylase.

Ikke almindelige (kan forekomme hos 1 af 100 personer)

- ændring i den måde, mad og drikke smager (dysgeusi)
- betændelse i bugspytkirtlen (akut pankreatitis)
- en forsinket tømning af mavesækken
- galdesten (kolecystitis)
- reaktioner på injektionsstedet
- hævelse på grund af væskeretention, især i ankler og fødder (perifert ødem)

Ikke kendt (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- tarmobstruktion (intestinal)
- hævelse af ansigt, læber, tunger og/eller hals med synkebesvær (angioødem)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pennens etiket og æsken efter 'EXP'. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Før ibrugtagning

Opbevares i køleskab (2°C – 8°C).

Må ikke fryses. Må ikke opbevares tæt på køleelementet.

Opbevar pennen med hættten påsat for at beskytte mod lys.

Efter første ibrugtagning eller medbragt som reserve

Du kan opbevare den fyldte pen med Kyinsu ved stuetemperatur (under 30°C) eller i køleskab (2°C – 8°C) i op til:

- 6 uger (fyldt pen med 0,43 ml) eller
- 8 uger (fyldte penne med 1 ml og 1,5 ml).

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker, at opløsningen ikke er klar og farveløs eller næsten farveløs.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis det har været frosset.

Lad altid hættten blive siddende på pennen, når du ikke bruger den, for at beskytte mod lys.

Dette lægemiddel er kun til individuel brug.

Der skal altid påsættes en ny nål før hver injektion.

Nåle må ikke genbruges. Nåle skal kasseres umiddelbart efter brug.

I tilfælde af tilstoppede nåle, skal du følge instruktionerne beskrevet i brugervejledningen i slutningen af denne indlægsseddel.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Kyinsu indeholder:

- Aktive stoffer: insulin icodec og semaglutid. Hver ml opløsning indeholder 700 enheder insulin icodec og 2 mg semaglutid.
 - Kyinsu (700 enheder + 2 mg)/ml (0,43 ml) indeholder 300 enheder insulin icodec og 0,86 mg semaglutid.
 - Kyinsu (700 enheder + 2 mg)/ml (1 ml) indeholder 700 enheder insulin icodec og 2 mg semaglutid.
 - Kyinsu (700 enheder + 2 mg)/ml (1,5 ml) indeholder 1.050 enheder insulin icodec og 3 mg semaglutid.
- Øvrige indholdsstoffer: zinkacetat glycerol (E 422), phenol, metacresol, natriumchlorid, natriumhydroxid (til pH-justering) (E 524), saltsyre (til pH-justering) (E 507) og vand til injektionsvæsker (se punkt 2 'Kyinsu indeholder natrium').

Udseende og pakningsstørrelser

Kyinsu er en klar og farveløs eller næsten farveløs injektionsvæske i en fyldt pen.

Den fyldte pen er designet til brug sammen med 30G, 31G og 32G engangsnåle med en længde på op til 8 mm.

Den ydre emballage er lyserød med formuleringsstyrken angivet i et blå felt. Pennens hoveddel er grøn, pennens etiket er lyserød med et blåfarvet felt, der fremhæver formuleringens styrke.

Pakningsstørrelser

- Pakningsstørrelse på 1 fyldt pen med 0,43 ml (uden engangsnåle).
- Pakningsstørrelse på 1 fyldt pen med 0,43 ml (med 6 NovoFine Plus engangsnåle).
- Pakningsstørrelse på 1 fyldt pen med 1 ml (uden engangsnåle).
- Pakningsstørrelse på 1 fyldt pen med 1 ml (med 9 NovoFine Plus engangsnåle).
- Pakningsstørrelse på 1 fyldt pen med 1,5 ml (uden engangsnåle).
- Pakningsstørrelse på 1 fyldt pen med 1,5 ml (med 9 NovoFine Plus engangsnåle).

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsvaerd
Danmark

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <https://www.ema.europa.eu>.

HYPOGLYKÆMI OG HYPERGLYKÆMI

Generelle virkninger af diabetesbehandling

For lavt blodsukker (hypoglykæmi)

Dette kan forekomme, hvis du:

- drikker alkohol
- bruger for meget Kyinsu
- dyrker mere motion end normalt
- spiser for lidt eller springer et måltid over.

Advarselssignalerne på for lavt blodsukker – de kan komme pludseligt:

- hovedpine
- hurtig puls
- kvalme eller udsædvanlig stor sultfølelse
- koldsved eller kølig og bleg hud
- kortvarige synsforandringer
- rysten eller nervøsitet eller bekymring
- usædvanlig træthed, svaghed og døsighed
- sløret tale, følelse af forvirring, koncentrationsbesvær.

Hvad du skal gøre, hvis du får for lavt blodsukker:

- Spis glucosetabletter (druesukker) eller et andet meget sukkerholdigt produkt, såsom slik, kiks eller frugtjuice (medbring for en sikkerheds skyld altid glucosetabletter eller et meget sukkerholdigt produkt).
- Mål om muligt dit blodsukker og hvil dig. Du skal måske måle dit blodsukker mere end en gang. Det skyldes, at dit blodsukker måske ikke stiger lige med det samme.
- Vent derefter, indtil symptomerne på for lavt blodsukker er forsvundet, eller indtil dit blodsukkerniveau er stabiliseret. Derefter kan du fortsætte med insulin som sædvanlig.

Hvad andre skal gøre, hvis du besvimer

Fortæl alle, du tilbringer tid sammen med, at du har diabetes. Fortæl dem, hvad der kan ske, hvis dit blodsukker bliver for lavt, herunder risikoen for, at du besvimer.

Fortæl dem, at hvis du besvimer, skal de:

- vende dig om på siden
- straks tilkalde lægehjælp
- **ikke** give dig noget at spise eller drikke, da du kan risikere at blive kvalt.

Du vil måske komme dig hurtigere efter at have mistet bevidstheden, hvis du får glucagon. Det kan kun gives af en person, der ved, hvordan det bruges.

- Hvis du får glucagon, skal du have sukker eller et sukkerholdigt produkt at spise, så snart du igen er ved bevidsthed.
- Hvis du ikke reagerer på glucagon, skal du behandles på hospitalet.

Hvis alvorligt lavt blodsukker ikke behandles inden for en vis tid, kan det medføre hjerneskade. Dette kan være af kort eller lang varighed. Det kan i værste fald medføre døden.

Tal med lægen, hvis:

- dit blodsukker har været så lavt, at du er besvimet
- du har brugt glucagon
- du har haft for lavt blodsukker nogle gange på det seneste.

Det kan nemlig være nødvendigt at ændre doseringen for dine Kyinsu-injektioner, dine måltider eller din motion.

For højt blodsukker (hyperglykæmi)

Dette kan ske, hvis du:

- drikker alkohol
- får en infektion eller feber
- ikke har taget nok Kyinsu
- spiser mere eller motionerer mindre end normalt
- bliver ved med at bruge mindre Kyinsu, end du har brug for
- glemmer at tage din Kyinsu eller stopper med at tage Kyinsu uden at tale med din læge.

Advarselstegn på for højt blodsukker – de kommer normalt gradvist:

- tørst
- blussende eller tør hud
- appetitløshed
- døsighed eller træthed
- hyppigere vandladning
- tør mund eller frugtagtig (acetone) ånde
- kvalme eller opkastning.

Disse symptomer kan betyde, at du har en meget alvorlig tilstand kaldet ketoacidose. Det er en ophobning af syre i blodet, da kroppen nedbryder fedt i stedet for sukker. Denne tilstand kan ubehandlet resultere i diabetisk koma og i værste fald død.

Hvad du skal gøre, hvis du får for højt blodsukker:

- måle dit blodsukkerniveau.
- teste din urin eller dit blod for ketoner.
- straks tilkalde lægehjælp.

Brugervejledning

Før du begynder at bruge din nål og Kyinsu pen, skal du **altid læse disse instruktioner omhyggeligt**, og tale med din læge, sygeplejerske eller apotekspersonalet om, hvordan du injicerer Kyinsu korrekt.

Kyinsu er en fyldt engangspen, der indeholder en injektionsvæske, opløsning af insulin icodec og semaglutid **(700 enheder + 2 mg)/ml**.

Kyinsu administreres som **dosistrin**.

Din pen leverer doser med en stigning på 10 dosistrin.

I en enkelt injektion kan den fyldte pen levere doser:

- fra 10 dosistrin svarende til 10 enheder insulin icodec + 0,029 mg semaglutid
- til 350 dosistrin svarende til 350 enheder insulin icodec + 1 mg semaglutid

Lav ikke nogen omregning af din dosis. De valgte dosistrin svarer til det tal, der vises på dosistælleren.

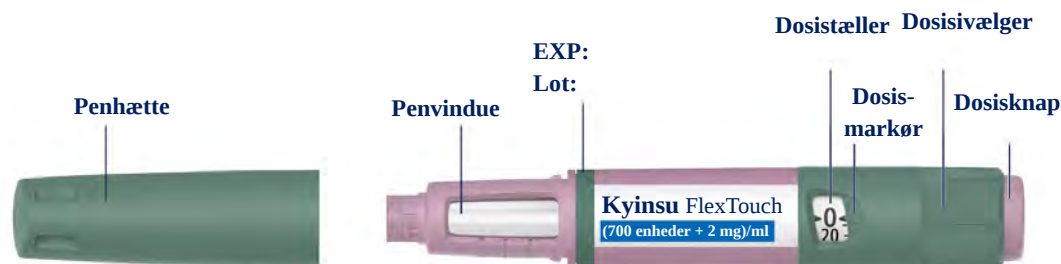
Start altid med at kontrollere etiketten på din pen for at sikre, at den indeholder Kyinsu (700 enheder + 2 mg)/ml.

Din pen er beregnet til anvendelse sammen med 30G, 31G og 32G engangsnåle med en længde på op til 8 mm.

Injektion én gang ugentligt

Kyinsu pen

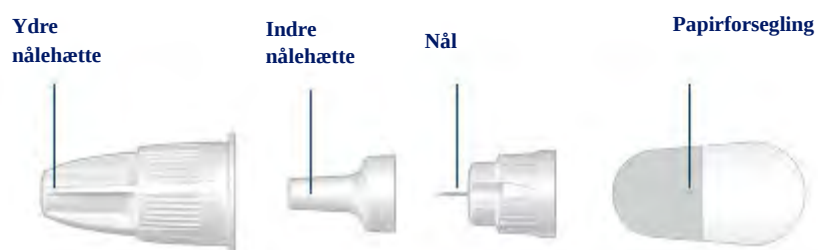
Bemærk venligst: Din pen kan være forskellig fra den pen, der vises på billederne. Disse instruktioner gælder for alle Kyinsu penne.



Om dine nåle

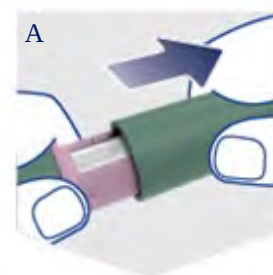
Brug altid en ny nål til hver injektion. Kontrollér gennemløbet som beskrevet i 'Trin 2', og brug en ny nål til hver injektion. Fjern altid nålen efter hver brug.

NovoFine Plus nål (eksempel)

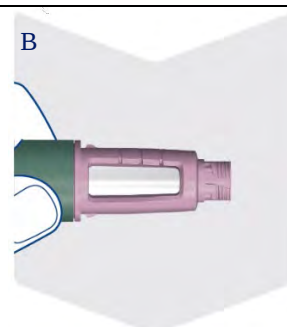


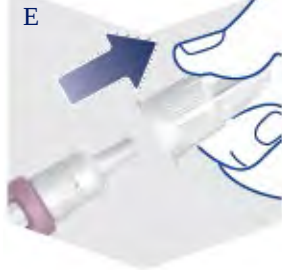
Trin 1 Klargør pennen med en ny nål

- **Kontrollér navnet og koncentrationen på pennens etiket** for at sikre dig, at den indeholder Kyinsu (700 enheder + 2 mg)/ml.
- **Træk penhætten af.** Se figur A.



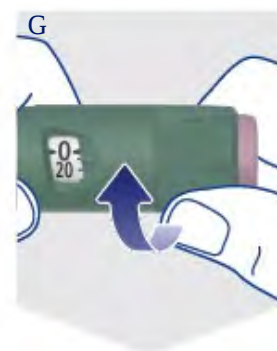
- **Kontrollér altid, at opløsningen i pennen er klar og farveløs eller næsten farveløs.**
- Kig igennem penvinduet. Hvis opløsningen virker uklar eller indeholder partikler, må du ikke bruge pennen. Se Figur B.



• Brug altid en ny nål til hver injektion. • Kontrollér papirforseglingen og den ydre nålehætte for skader. Hvis du ser en beskadigelse, kan det påvirke steriliteten. Kassér nålen, og brug en ny. • Tag en ny nål, og riv papirforseglingen af. • Sæt ikke en ny nål på pennen, før du er klar til at tage din injektion. Se figur C.	C 
• Skub nålen lige ind på pennen. Drej, indtil den sidder godt fast. Se figur D.	D 
• Nålen beskyttes af to hætter. Du skal fjerne begge hætter. Hvis du glemmer at fjerne begge hætter, kan du ikke injicere noget lægemiddel. • Fjern den ydre nålehætte, og gem den til senere brug. Du skal bruge den efter injektionen, når du skal fjerne nålen sikkert fra pennen. Se figur E. • Fjern den indre nålehætte, og kassér den. Se figur F. • En dråbe opløsning kan komme til syne på nålens spids. Dette er normalt, men du skal stadig kontrollere gennemstrømningen i opløsningen før hver injektion. Se 'Trin 2'. • Brug aldrig en bøjet eller beskadiget nål.	E  F 

Trin 2 Kontrollér gennemløbet før hver injektion

- **Kontrollér altid gennemløbet før hver injektion.** Det er med til at sikre, at du får hele din dosis af Kyinsu.
- Drej dosisvælgeren med uret, indtil du ser det første mærke (**10 dosistrin**) på dosistælleren. Se figur G.

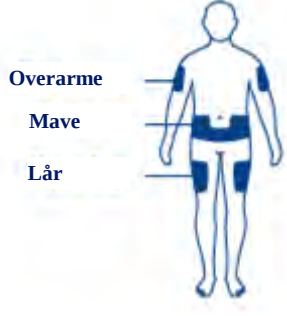


- Sørg for, at stregen er lige ud for dosismarkøren. Se figur H.



- Hold pennen lodret med nålen opad.
- Tryk på dosisknappen, og hold den inde, indtil dosistælleren viser **-0-**. **-0-** skal være lige ud for dosismarkøren.
- En dråbe af opløsningen skal komme til syne på nålens spids. Denne dråbe angiver, at din pen er klar til brug. Se figur I.
- Hvis der ikke kommer en dråbe frem, skal du kontrollere gennemløbet igen. Dette bør kun gøres seks gange i alt.
- Hvis der stadig ikke er nogen dråbe, kan du have en blokeret nål. Udskift nålen som beskrevet under 'Trin 5' og 'Trin 1'.
- Kontrollér derefter gennemløbet en gang til.
- Brug ikke pennen, hvis der stadig ikke kommer en dråbe af opløsningen til syne.



Trin 3 Indstil din dosis - Kontrollér, at dosismarkøren er indstillet til 0. Se figur J. - Drej dosisvælgeren for at vælge den ønskede dosis som anvist af sygeplejersken eller lægen. Dosistælleren viser den indstillede dosis i dosistrin. - De tal, der vises i dosistælleren, vil guide dig til din dosis.	J 
Din pen leverer doser i trin på 10 dosistrin, hvilket betyder, at dosen kan øges med 10 dosistrin ad gangen. - Du vil måske høre et klik, hver gang du drejer dosisvælgeren. Indstil ikke dosis ved at tælle antallet af klik, du hører. - Hvis du vælger en forkert dosis, kan du dreje dosisvælgeren frem eller tilbage til den rigtige dosis.	
- Når din dosis står lige ud for dosismarkøren, har du valgt din dosis. Sørg for at vælge den ønskede dosis. - Billederne viser eksempler på, hvordan du vælger din dosis korrekt. Se figur K. - Hvis dosistælleren stopper, før du når din ordinerede dosis, se afsnittet 'Har du nok lægemiddel?' under disse instruktioner.	K 
Vælg dit injektionssted - Vælg et injektionssted på maven (hold en afstand på 5 cm fra navlen), lårene eller overarmene. - Du kan injicere i det samme område på kroppen hver uge, men sørg for, at det ikke er det samme sted, som du brugte til din sidste injektion.	

Trin 4 Injicér dosis

- **Før nålen helt ind i huden.** Se figur L.
- **Kontrollér, at du kan se dosistælleren.** Du må ikke dække dosistælleren til eller røre ved den med fingrene. Dette kan stoppe injektionen.



- **Tryk på dosisknappen, og hold den inde, indtil dosistælleren viser '0'.**
- **Fortsæt med at trykke på dosisknappen med nålen i huden, og tæl langsomt til 6.** '0' skal være lige ud for dosismarkøren. Se figur M. Du kan måske høre eller mærke et klik, når dosistælleren vender tilbage til '0'.



- **Fjern nålen fra huden,** og slip derefter dosisknappen. Se figur N.
- Hvis nålen fjernes tidligere, kan der komme en strøm af opløsningen fra nålespidsen, og den fulde dosis vil ikke blive leveret.
- Hvis der kommer blod til syne ved injektionsstedet, skal du trykke let på området for at stoppe blødningen.
- Du vil måske se en dråbe opløsning ved nålens spids efter injektionen. Dette er normalt og har ingen indflydelse på din dosis.



Trin 5 Efter injektionen

• Før forsigtigt nålespiden ind i den ydre nålehætte, mens den ligger på en plan overflade, uden at røre ved nålen eller den ydre nålehætte. Se figur O. • Når nålen er skjult, skal du forsigtigt trykke den ydre nålehætte helt på. Hvis nålen ikke dækkes med den ydre nålehætte, kan du komme til at stikke dig på nålen.	
• Skru nålen af, og kassér den forsigtigt som anvist af lægen, sygeplejersken, apotekspersonalet eller de lokale sundhedsmyndigheder. Se figur P. • Forsøg aldrig at sætte den indre nålehætte på nålen igen. Du kan komme til at stikke dig på nålen. • Nålen skal altid fjernes og bortskaffes umiddelbart efter hver injektion for at undgå tilstoppede nåle, urenheder, infektion og unøjagtig dosering. • Opbevar aldrig pennen med nålen påsat.	
• Sæt penhætten på pennen hver gang efter brug for at beskytte opløsningen mod lys. Se figur Q. • Når pennen er tom, skal du bortskaffe den uden en nål påsat, som anvist af lægen, sygeplejersken, apotekspersonalet eller de lokale sundhedsmyndigheder. • Indlægssedlen og den tomme æske kan bortskaffes som husholdningsaffald.	
Har du nok lægemiddel?	

- Hvis dosistælleren stopper, før du når din ordinerede dosis, når du indstiller den, er der ikke nok lægemiddel tilbage til en fuld dosis. Det tal, der vises på dosistælleren, er mængden af lægemiddel, der er tilbage i din pen.
- Hvis du skal bruge mere lægemiddel end det, der er tilbage i pennen, kan du opdele din dosis mellem to penne. Sørg for, at du beregner korrekt, hvis du opdeler din dosis. Hvis du er i tvivl, skal du bortskaffe den brugte pen og tage den fulde dosis med en ny pen.
- Hvis du opdeler din dosis forkert, kan du risikere at injicere for lidt eller for meget lægemiddel, hvilket kan føre til et for højt eller for lavt blodsukkerniveau.



Vigtig information

- Nåle er kun til engangsbrug. Genbrug aldrig dine nåle, da det kan føre til tilstoppede nåle, urenheder, infektion, udsivning af lægemiddel og unøjagtig dosering.
- Håndtér din pen med forsigtighed. Hårdhændet håndtering eller forkert brug kan føre til upræcis dosering, hvilket kan føre til et for højt eller for lavt blodsukkerniveau.
- Omsorgspersoner skal være forsigtige ved håndtering af nåle for at undgå uheld med nålestikskader og infektion.
- Brug ikke denne pen uden hjælp, hvis du er blind eller har dårligt syn og ikke kan følge disse anvisninger. Få hjælp af en person med godt syn, som har fået undervisning i at bruge pennen med Kyinsu.
- Opbevar altid pennen og nålene ude af syne og utilgængeligt for andre, især børn.
- Injicér Kyinsu én gang om ugen. Hvis du ikke bruger Kyinsu som anvist, kan det føre til for højt eller for lavt blodsukkerniveau.
- Hvis du bruger mere end én type injicerbare lægemidler, er det meget vigtigt at kontrollere navnet og koncentrationen på din pens etiket før brug.
- Du må aldrig dele din pen eller dine nåle med andre.

Vedligeholdelse af din pen

- Kyinsu må ikke fryses. Brug ikke Kyinsu, hvis det har været frosset. Kassér pennen.
- Undgå at tabe pennen eller slå den mod hårde overflader.
- Undgå at udsætte Kyinsu for direkte sollys.
- Beskyt Kyinsu mod varme, mikrobølger og lys.
- Forsøg ikke at reparere pennen eller skille den ad.
- Udsæt ikke din pen for støv, snavs eller væske.
- Pennen må ikke vaskes, iblødsættes eller smøres. Den kan rengøres med et mildt rengøringsmiddel på en fugtig klud.
- Se bagsiden af denne indlægsseddel for at læse om opbevaringsforholdene for din pen.