

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kyinsu (700 Einheiten + 2 mg)/ml Injektionslösung im Fertigpen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 700 Einheiten Insulin icodec* und 2 mg Semaglutid*.

Jeder Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin icodec und 0,86 mg Semaglutid in 0,43 ml Lösung.
Jeder Fertigpen enthält 700 Einheiten Insulin icodec und 2 mg Semaglutid in 1 ml Lösung.
Jeder Fertigpen enthält 1 050 Einheiten Insulin icodec und 3 mg Semaglutid in 1,5 ml Lösung.

10 Dosisschritte enthalten 10 Einheiten Insulin icodec und 0,029 mg Semaglutid.

*Hergestellt in *Saccharomyces cerevisiae* durch rekombinante DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung im Fertigpen (FlexTouch).

Klare, farblose oder nahezu farblose, isotonische Lösung mit einem pH-Wert von etwa 7,4.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Kyinsu wird zur Behandlung des unzureichend mit Basalinsulin oder Glucagon-like-peptide-1-(GLP-1)-Rezeptoragonisten kontrollierten Diabetes mellitus Typ 2 bei Erwachsenen als Zusatz zu Diät und körperlicher Aktivität zusätzlich zu oralen Antidiabetika angewendet.

Für Studienergebnisse hinsichtlich Kombinationen, Auswirkungen auf die glykämische Kontrolle sowie untersuchter Populationen, siehe Abschnitte 4.4, 4.5 und 5.1.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Kyinsu wird einmal wöchentlich subkutan verabreicht.

Die Verabreichung von Kyinsu sollte immer am gleichen Wochentag erfolgen. Kyinsu kann zu jeder Tageszeit verabreicht werden.

Kyinsu wird in Dosisschritten verabreicht.

Zehn (10) Dosisschritte enthalten 10 Einheiten Insulin icodec und 0,029 mg Semaglutid.

Die Dosisanzeige am Pen zeigt die Anzahl der Dosisschritte an.

Die maximal empfohlene wöchentliche Dosis beträgt 350 Dosisschritte, d. h. 350 Einheiten Insulin icodec und 1 mg Semaglutid.

Kyinsu sollte entsprechend des Bedarfs des einzelnen Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die glykämische Einstellung zu optimieren, indem die Dosis auf der Grundlage des selbst gemessenen Nüchternplasmaglucosespiegels angepasst wird.

Aufgrund der langen Halbwertszeit von Kyinsu wird eine Anpassung der Dosis weder während einer akuten Erkrankung noch bei kurzfristigen Veränderungen des körperlichen Aktivitätsniveaus oder der üblichen Ernährung der Patienten empfohlen. In diesen Situationen sollten die Patienten angewiesen werden, ihren Arzt zu konsultieren, um weitere Hinweise zu anderen geeigneten Anpassungen zu erhalten, z. B. bei der Glucosezufuhr oder anderen glucosesenkenden Arzneimitteln.

Initiierung einer Therapie mit Kyinsu

Die Behandlung mit Basalinsulin oder einem GLP-1-Rezeptoragonisten sollte vor Beginn der Behandlung mit Kyinsu beendet werden. Die empfohlene Anfangsdosis von Kyinsu beträgt 40 Dosisschritte (40 Einheiten Insulin icodec und 0,114 mg Semaglutid). Anschließend sollte die Dosis einmal wöchentlich individuell angepasst werden. Während der Umstellung und in den nachfolgenden Wochen wird eine häufige Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

Wenn Kyinsu zusätzlich zu Sulfonylharnstoffen angewendet wird, sollte eine Beendigung der Therapie mit Sulfonylharnstoffen oder eine Reduktion der Sulfonylharnstoff-Dosis in Betracht gezogen werden.

Umstellung von einer täglich verabreichten Basalinsulintherapie oder einem täglich verabreichten GLP-1-Rezeptoragonisten

Bei Umstellung von einer täglich verabreichten Basalinsulintherapie oder einem täglich verabreichten GLP-1-Rezeptoragonisten sollte die Behandlung mit Kyinsu am Tag nach der letzten verabreichten Dosis der vorherigen täglichen Therapie begonnen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei der Umstellung von einer täglich verabreichten Basalinsulintherapie auf Kyinsu können Anpassungen anderer Antidiabetika in Betracht gezogen werden. Der Blutzuckerspiegel sollte engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Umstellung von einem einmal wöchentlich verabreichten Basalinsulin

Es liegen keine Erfahrungen bezüglich der Umstellung von einem wöchentlichen Basalinsulin auf Kyinsu vor. Bei der Umstellung von einem wöchentlich verabreichten Basalinsulin sollte der Zeitpunkt des Behandlungsbeginns mit Kyinsu auf der Grundlage des individuellen Nüchternplasmaglucosespiegels des Patienten eine Woche nach der letzten verabreichten Dosis des wöchentlichen Basalinsulins festgelegt werden.

Umstellung von einem einmal wöchentlich verabreichten GLP-1-Rezeptoragonisten

Bei der Umstellung von einem wöchentlich verabreichten GLP-1-Rezeptoragonisten sollte die Behandlung mit Kyinsu eine Woche nach der letzten verabreichten Dosis des vorherigen wöchentlich verabreichten GLP-1-Rezeptoragonisten begonnen werden.

Dosistitration

Kyinsu sollte entsprechend den individuellen Bedürfnissen des Patienten dosiert werden. Es wird empfohlen, die Blutzuckereinstellung durch eine einmal wöchentlich Dosisanpassung auf der Grundlage des Nüchternplasmaglucosespiegels zu optimieren (siehe Abschnitt 5.1).

Die Anpassung der Dosis sollte auf der Grundlage der selbst gemessenen Nüchternplasmaglukose am Tag der Titration und an den beiden Tagen davor erfolgen.

Versäumte Dosis

Falls eine Dosis ausgelassen wurde, sollte sie so bald wie möglich verabreicht werden. Falls dies noch innerhalb von 3 Tagen nach dem ursprünglichen Dosistermin geschieht, kann der Patient sein ursprüngliches einmal wöchentliches Dosierungsschema wiederaufnehmen.

Wenn mehr als 3 Tage vergangen sind, sollte die versäumte Dosis dennoch so bald wie möglich verabreicht werden. Das einmal wöchentliche Dosierungsschema wird dann auf den Wochentag verlegt, an dem die versäumte Dosis gegeben wurde. Falls der ursprüngliche Tag der einmal wöchentlichen Verabreichung bestehen bleiben soll, kann die Zeit zwischen den aufeinanderfolgenden Dosen sukzessiv ausgedehnt werden, bis schließlich derselbe Verabreichungstag erreicht ist.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen wird eine häufigere Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird Kyinsu aufgrund begrenzter Daten zu Semaglutid als Einzelkomponente nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen wird eine häufigere Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen.

Die Erfahrungen mit der Anwendung von Kyinsu bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sind begrenzt. Bei der Behandlung dieser Patienten mit Kyinsu ist Vorsicht geboten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kyinsu bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Nur zur subkutanen Anwendung.

Kyinsu darf nicht intravenös angewendet werden, da dies zu schweren Hypoglykämien führen kann.

Kyinsu darf nicht intramuskulär angewendet werden, da dies die Resorption verändern kann.

Kyinsu darf nicht in Insulininfusionspumpen verwendet werden.

Kyinsu darf nicht aus der Patrone des Fertipens in eine Spritze aufgezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kyinsu wird subkutan durch Injektion in den Oberschenkel, den Oberarm oder die Bauchdecke appliziert. Die Injektionsstellen sollten stets innerhalb einer Körperregion gewechselt werden, um das Risiko einer Lipodystrophie und kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten müssen angewiesen werden, immer eine neue Nadel zu verwenden. Die Wiederverwendung von Pen-Nadeln erhöht das Risiko für ein Verstopfen der Nadel, was zu einer Unterdosierung führen kann. Im Falle einer verstopften Nadel müssen die Patienten die Anweisungen in der Bedienungsanleitung am Ende der Gebrauchsinformation befolgen (siehe Abschnitt 6.6).

Kyinsu ist in einem Fertigpen erhältlich.

Die Dosisanzeige zeigt die Anzahl der zu injizierenden Dosisschritte von Kyinsu an.

Es ist keine Neuberechnung der Dosis erforderlich.

Die Fertigpens von Kyinsu können die folgenden Dosen bereitstellen:

- Der Fertigpen mit 0,43 ml gibt pro Einzelinjektion 10–300 Dosisschritte in Abstufungen von 10 Dosisschritten ab.
- Der Fertigpen mit 1 ml gibt pro Einzelinjektion 10–350 Dosisschritte in Abstufungen von 10 Dosisschritten ab.
- Der Fertigpen mit 1,5 ml gibt pro Einzelinjektion 10–350 Dosisschritte in Abstufungen von 10 Dosisschritten ab.

Weitere Informationen zur Vorbereitung der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Allgemeines

Kyinsu darf nicht bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 oder zur Behandlung der diabetischen Ketoazidose angewendet werden.

Es gibt keine therapeutischen Erfahrungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz des New York Heart Association (NYHA)-Stadiums IV.

Hypoglykämie

Eine Hypoglykämie kann auftreten, wenn die Kyinsu Dosis höher ist als erforderlich (siehe Abschnitte 4.5, 4.8 und 4.9).

Das Auslassen einer Mahlzeit oder außerplanmäßige anstrengende körperliche Aktivität kann eine Hypoglykämie zur Folge haben.

Schwere Hypoglykämien können zu Bewusstlosigkeit und/oder Krampfanfällen führen und mit einer vorübergehenden oder dauerhaften Störung der Gehirnfunktion oder sogar dem Tod enden.

Die Symptome einer Hypoglykämie treten in der Regel plötzlich auf. Dazu können kalter Schweiß, kalte blasse Haut, Ermüdung, Nervosität oder Tremor, Angstgefühle, ungewöhnliche Müdigkeit oder Schwäche, Verwirrtheit, Konzentrationsstörungen, Benommenheit, Heißhunger, Sehstörungen, Kopfschmerzen, Übelkeit und Palpitationen gehören.

Patienten, deren Blutzuckereinstellung sich (z. B. durch eine intensiviertere Behandlung) deutlich verbessert hat, nehmen die Warnsymptome einer Hypoglykämie möglicherweise verändert wahr und müssen dementsprechend beraten werden. Bei Patienten mit schon lange bestehendem Diabetes treten die üblichen Warnsymptome einer Hypoglykämie unter Umständen nicht mehr auf.

Faktoren, die die Anfälligkeit für eine Hypoglykämie erhöhen, erfordern eine besonders engmaschige Überwachung. Dazu gehören eine Änderung der körperlichen Aktivität, eine Änderung der Ernährung oder ausgelassene Mahlzeiten, Alkoholkonsum, gleichzeitige Behandlung mit bestimmten anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5), Krankheit, verbesserte Insulinempfindlichkeit (z. B. durch

Beseitigung von Stressfaktoren oder Gewichtsveränderung), ein Wechsel des Injektionsbereichs und bestimmte nicht kompensierte endokrine Erkrankungen.

Die länger anhaltende Wirkung von Basalinsulinen kann die Erholung von einer Hypoglykämie verzögern. Dem Patienten wird empfohlen, mit Beginn einer hypoglykämischen Episode seinen Blutzucker engmaschig bis zur Erholung zu messen.

Gastrointestinale Nebenwirkungen

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten wie Semaglutid, eine Einzelkomponente von Kyinsu, kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen assoziiert sein (siehe Abschnitt 4.8). Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden, da Übelkeit, Erbrechen und Durchfall zu Dehydrierung führen können, die eine Verschlechterung der Nierenfunktion verursachen kann. Die Patienten müssen auf das potenzielle Risiko einer Dehydrierung im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorkehrungen gegen Flüssigkeitsverlust treffen.

Aspiration in Verbindung mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung

Bei Patienten, die GLP-1-Rezeptor-Agonisten erhielten und sich einer Vollnarkose oder einer tiefen Sedierung unterzogen, wurden Fälle von Aspirationspneumonie berichtet. Daher sollte das erhöhte Risiko von verbliebenen Resten von Mageninhalt aufgrund einer verzögerten Magenentleerung (siehe Abschnitt 4.8) vor der Durchführung von Eingriffen mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung bedacht werden.

Hyperglykämie

Die Inzidenz hyperglykämischer Ereignisse war bei Kyinsu im Vergleich zu Insulin glargin in Kombination mit Insulin aspart (4,1 % vs. 1,2 %) bzw. zu Insulin icodec (4,2 % vs. 2,6 %) erhöht. Bei Kyinsu wurden die meisten hyperglykämischen Ereignisse während der ersten 12 Behandlungswochen berichtet. Bei Patienten, die vor der Studie mit höheren täglichen Basalinsulindosen behandelt wurden (≥ 40 Einheiten) und höhere Werte für glykiertes Hämoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) ($\geq 8,5$ %) bei Studienbeginn hatten, stieg die Nüchternplasmaglukose innerhalb der ersten zwei Wochen nach Beginn der Behandlung mit Kyinsu um bis zu 3 mmol/l. Danach nahmen die Werte ab, kehrten in Woche 7–9 zu den Ausgangswerten zurück und erreichten den glykämischen Zielwert ($< 7,2$ mmol/l) in Woche 14–17. Während der Einleitung der Behandlung sollte der Blutzuckerspiegel des Patienten engmaschig überwacht werden. Anfängliche Anstiege der Nüchternplasmaglukose gehen nach kontinuierlicher Titration zurück (siehe Abschnitt 4.2).

Eine unzureichende Dosierung und/oder eine Unterbrechung der Antidiabetika kann zu Hyperglykämie und möglicherweise zu diabetischer Ketoazidose führen. Darüber hinaus können auch Begleiterkrankungen, insbesondere Infektionen, zu Hyperglykämie führen und dadurch einen erhöhten Antidiabetika-Bedarf verursachen.

Die ersten Symptome einer Hyperglykämie entwickeln sich in der Regel allmählich über einen Zeitraum von Stunden bzw. Tagen. Dazu gehören Durstgefühl, verstärkter Harndrang, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, gerötete trockene Haut, Mundtrockenheit, Appetitlosigkeit sowie nach Aceton riechender Atem. Unbehandelt kann eine Hyperglykämie schließlich zu diabetischer Ketoazidose führen, die potenziell tödlich verlaufen kann. In Situationen mit schwerer Hyperglykämie sollte die Anwendung von schnell wirkendem Insulin erwogen werden.

Akute Pankreatitis

Akute Pankreatitis wurde unter der Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten, einschließlich Semaglutid, beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Kyinsu abzusetzen;

wird diese bestätigt, ist die Behandlung mit Kyinsu nicht wieder aufzunehmen. Bei der Behandlung von Patienten, die bereits einmal an Pankreatitis erkrankt waren, ist entsprechende Vorsicht geboten.

Diabetische Retinopathie

Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie, die mit Insulin und Semaglutid behandelt werden, wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen der diabetischen Retinopathie beobachtet. Patienten mit diabetischer Retinopathie in der Vorgeschichte sind daher engmaschig zu überwachen und gemäß klinischer Leitlinien zu behandeln. Eine rasche Verbesserung der Blutzuckerkontrolle ist mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie assoziiert (siehe Abschnitt 4.8), jedoch können andere Mechanismen nicht ausgeschlossen werden. Es gibt keine Erfahrungen mit Kyinsu bei Patienten mit nicht kontrollierter oder potenziell instabiler diabetischer Retinopathie oder Makulopathie, deswegen wird Kyinsu bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Für Patienten ohne diabetische Retinopathie bei Behandlungsbeginn, siehe Abschnitt 4.8.

Überempfindlichkeitsreaktionen

Allergische Sofortreaktionen auf Insulin icodec oder auf Semaglutid können potenziell lebensbedrohlich sein.

In klinischen Studien mit Kyinsu wurden Überempfindlichkeitsreaktionen bei mit Kyinsu behandelten Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Lipodystrophie und kutane Amyloidose (Reaktionen an der Injektionsstelle)

Die Patienten müssen angewiesen werden, die Injektionsstelle kontinuierlich zu wechseln, um das Risiko für die Entwicklung einer Lipodystrophie und kutanen Amyloidose zu reduzieren (siehe Abschnitt 4.8). Es besteht ein potenzielles Risiko für eine verzögerte Insulinresorption und eine Verschlechterung der Blutzuckereinstellung nach Insulininjektionen an Stellen mit diesen Reaktionen. Bei einem plötzlichen Wechsel der Injektionsstelle zu einem nicht betroffenen Bereich wurde darüber berichtet, dass dies zu Hypoglykämie führte. Nach einem Wechsel der Injektionsstelle von einem betroffenen zu einem nicht betroffenen Bereich wird eine Überwachung des Blutzuckerspiegels empfohlen und eine Dosisanpassung der Antidiabetika kann in Erwägung gezogen werden.

Kombination von Pioglitazon und Insulinpräparaten

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

Vermeidung von Medikationsfehlern

Die Patienten müssen angewiesen werden, vor jeder Injektion immer das Etikett auf dem Fertigpen zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen Kyinsu und anderen injizierbaren Antidiabetika zu vermeiden.

Die Patienten müssen die eingestellten Dosisschritte auf der Dosisanzeige des Fertigpens visuell überprüfen. Blinde oder sehbehinderte Patienten müssen aufgefordert werden, sich stets von einer gut sehenden Person, die im Umgang mit dem Fertigpen geschult ist, helfen zu lassen.

Um Dosierungsfehler und eine potenzielle Überdosierung zu vermeiden, dürfen Patienten und das medizinische Fachpersonal niemals eine Spritze zum Aufziehen des Arzneimittels aus der Patrone im Fertigpen verwenden.

Im Falle von verstopften Nadeln müssen Patienten die Anweisungen in der Bedienungsanleitung am Ende der Gebrauchsinformation befolgen.

Umstellung von einer anderen injizierbaren Diabetes-Behandlung auf wöchentliches Kyinsu

Während der Umstellung von einer anderen injizierbaren Diabetes-Behandlung können Medikationsfehler in Form von z. B. Überdosierung oder Dosierungsfehlern auftreten. Diese Fehler könnten zu Hypoglykämie, Hyperglykämie oder gastrointestinalen Nebenwirkungen führen. Patienten, die von einer täglichen oder anderen wöchentlichen injizierbaren Diabetes-Behandlung umgestellt werden, müssen angewiesen werden, zu überprüfen, ob sie die korrekte verschriebene Dosis einmal wöchentlich injizieren. Patienten, die sich hinsichtlich der richtigen Dosis unsicher sind, muss geraten werden, für nähere Informationen ihren Arzt zu konsultieren.

Immunogenität

Die Anwendung von Kyinsu kann zur Bildung von Antikörpern gegen Insulin icodec und/oder Semaglutid führen. In seltenen Fällen kann das Vorhandensein solcher Antikörper eine Anpassung der Kyinsu Dosis zur Korrektur der Entwicklung von Hyperglykämien oder Hypoglykämien erforderlich machen (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Natriumgehalt

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine klinischen Studien mit Kyinsu zu möglichen Wechselwirkungen mit Medikamenten, Nahrungsmitteln oder Alkohol durchgeführt. Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln, die bei der Anwendung von Insulin icodec und Semaglutid als Einzelkomponenten identifiziert wurden, sind nachfolgend aufgeführt.

Insulin icodec

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

Substanzen, die den Insulinbedarf senken können

Antidiabetika, GLP-1-Rezeptoragonisten, Sulfonylharnstoffe, Monoaminoxidasehemmer (MAO-Hemmer), Betarezeptorenblocker, Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer, Salicylate, anabole Steroide und Sulfonamide.

Substanzen, die den Insulinbedarf erhöhen können

Orale Kontrazeptiva, Thiazide, Glukokortikoide, Schilddrüsenhormone, Sympathomimetika, Wachstumshormone und Danazol.

Octreotid/Lanreotid kann den Insulinbedarf entweder erhöhen oder senken.

Alkohol kann die blutzuckersenkende Wirkung von Insulin verstärken oder verringern.

Betarezeptorenblocker können die Symptome einer Hypoglykämie verschleiern.

Semaglutid

Semaglutid kann die Magenentleerung verzögern und könnte möglicherweise die Resorption von gleichzeitig verabreichten oralen Arzneimitteln beeinflussen. Die potenzielle Wirkung von Semaglutid auf die Resorption von gleichzeitig verabreichten oralen Arzneimitteln wurde für Semaglutid 1 mg bei Exposition im Steady State untersucht.

Anhand der bewerteten Arzneimittel (Warfarin und andere Cumarin-Derivate, Paracetamol, orale Kontrazeptiva, Atorvastatin, Digoxin und Metformin) wurden keine klinisch relevanten Arzneimittelwechselwirkungen mit Semaglutid beobachtet. Daher ist keine Dosisanpassung erforderlich, wenn diese Arzneimittel zusammen mit Semaglutid verabreicht werden.

- Warfarin und andere Cumarin-Derivate: Bei Patienten, die mit Warfarin oder anderen Cumarin-Derivaten behandelt werden, wird zu Beginn der Behandlung mit Semaglutid eine häufige Überwachung der International Normalised Ratio (INR) empfohlen. Nach Gabe einer Einzeldosis von 25 mg Warfarin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition oder die $C_{\max}$ von R- und S-Warfarin nicht und die pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin, gemessen an der International Normalised Ratio (INR), wurden nicht in klinisch relevantem Maße beeinflusst. Dennoch wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Acenocoumarol und Semaglutid Fälle von INR-Senkung berichtet.
- Paracetamol: Semaglutid verzögert die Geschwindigkeit der Magenentleerung, was anhand der Pharmakokinetik von Paracetamol mit einem standardisierten Mahlzeitentest festgestellt wurde. Die $AUC_{0-60\min}$ und $C_{\max}$ von Paracetamol waren nach der gleichzeitigen Gabe von 1 mg Semaglutid um 27 % bzw. 23 % vermindert. Die Gesamtexposition gegenüber Paracetamol (AUC_{0-5h}) blieb unverändert. Für Semaglutid wurde keine klinisch relevante Wirkung auf Paracetamol beobachtet. Es ist keine Dosisanpassung von Paracetamol erforderlich, wenn es gemeinsam mit Semaglutid angewendet wird.
- Orale Kontrazeptiva: Eine verminderte Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva durch Semaglutid wird nicht erwartet, da Semaglutid die Gesamtexposition gegenüber Ethinylestradiol und Levonorgestrel nicht in klinisch relevantem Maße veränderte, wenn ein orales Kombinationsarzneimittel zur Kontrazeption (0,03 mg Ethinylestradiol/0,15 mg Levonorgestrel) gemeinsam mit Semaglutid angewendet wurde. Die Exposition gegenüber Ethinylestradiol wurde nicht beeinflusst; für die Exposition gegenüber Levonorgestrel im Steady State wurde ein Anstieg um 20 % beobachtet. Die $C_{\max}$ wurde bei keinem der Wirkstoffe beeinflusst.
- Atorvastatin: Nach Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Atorvastatin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition gegenüber Atorvastatin nicht. Die $C_{\max}$ von Atorvastatin war um 38 % verringert. Dies wurde als nicht klinisch relevant eingestuft.
- Digoxin: Nach Gabe einer Einzeldosis von 0,5 mg Digoxin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition oder die $C_{\max}$ von Digoxin nicht.
- Metformin: Bei Gabe von 500 mg Metformin zweimal täglich über 3,5 Tage veränderte Semaglutid die Gesamtexposition oder die $C_{\max}$ von Metformin nicht.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Für Kyinsu liegen keine Informationen zur Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit vor. Die Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Einzelkomponenten sind nachfolgend aufgeführt.

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während und bis zu 2 Monate nach der Behandlung mit Kyinsu eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine klinischen Erfahrungen bezüglich der Anwendung von Insulin icodec bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien mit Insulin icodec haben keine Auswirkungen auf Embryotoxizität und Teratogenität ergeben.

Bisher liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Semaglutid eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Daher darf Kyinsu aufgrund der tierexperimentellen Befunde für Semaglutid und der begrenzten klinischen Erfahrung während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, muss Kyinsu abgesetzt werden.

Aufgrund der langen Halbwertszeit (siehe Abschnitt 5.2) muss Kyinsu mindestens 2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Insulin icodec in die Muttermilch übergeht. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/toxikologischen Daten bei Ratten zeigten, dass Insulin icodec in die Milch übergeht. Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Bei säugenden Ratten wurde Semaglutid in die Muttermilch ausgeschieden. Ein Risiko für ein gestilltes Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund des Befundes für die Einzelkomponenten bei säugenden Ratten darf Kyinsu daher während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität

Die Wirkung von Insulin icodec auf die Fertilität beim Menschen ist nicht bekannt. Tierexperimentelle Reproduktionsstudien haben bei Insulin icodec keine Nebenwirkungen bezüglich der Fertilität ergeben.

Es ist nicht bekannt, ob Semaglutid eine Auswirkung auf die menschliche Fertilität hat. Semaglutid beeinträchtigte die Fertilität männlicher Ratten nicht. Bei weiblichen Ratten wurde bei Dosen, die mit einem mütterlichen Gewichtsverlust einhergingen, eine Verlängerung des Östrus und eine geringe Abnahme der Anzahl der Ovulationen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

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

Kyinsu hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit des Patienten kann durch eine Hypoglykämie oder Hyperglykämie oder beispielsweise infolge einer Sehstörung beeinträchtigt sein. Dies kann in Situationen, in denen diese Fähigkeiten von besonderer Bedeutung sind (z. B. beim Führen eines Fahrzeugs oder beim Bedienen von Maschinen), ein Risiko darstellen.

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von Insulin icodec/Semaglutid entsprach insgesamt dem Sicherheitsprofil der Einzelkomponenten. Die während der Behandlung mit Insulin icodec/Semaglutid am häufigsten berichteten Nebenwirkungen waren Hypoglykämie und gastrointestinale Nebenwirkungen, einschließlich 20,1 % Übelkeit und 13,8 % Durchfall (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Das klinische Entwicklungsprogramm für Insulin icodec/Semaglutid umfasste 1 325 Patienten, die mit Insulin icodec/Semaglutid in klinischen Phase-IIIa-Studien von jeweils 52-wöchiger Dauer behandelt wurden.

Nebenwirkungen in Verbindung mit Insulin icodec/Semaglutid aus klinischen Studien sind nachstehend aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach bevorzugten Begriffen (preferred terms, PTs) unter der MedDRA-Systemorganklasse (SOC) kodiert und werden nach Häufigkeit basierend auf klinischen Phase-IIIa-Studien dargestellt. Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist gemäß folgenden Kategorien dargestellt: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der Häufigkeitsbereiche werden die Nebenwirkungen in absteigender Reihenfolge bezüglich ihres Schweregrades angegeben.

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit ¹		Anaphylaktische Reaktion ⁷	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hypoglykämie	Verminderter Appetit			
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen Schwindelgefühl	Dysgeusie		
Augenerkrankungen		Komplikationen bei diabetischer Retinopathie ²			
Herzkrankungen		Erhöhte Herzfrequenz ³			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit Durchfall	Erbrechen Abdominalschmerz ⁴ Abdominelles Spannungsgefühl Obstipation Dyspepsie Gastritis Gastroösophageale Refluxkrankheit (GERD)	Akute Pankreatitis Verzögerte Magenentleerung ⁷		Darmverschluss ⁸

Systemorganklasse gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
		Eruktation Flatulenz			
Leber- und Gallenerkrankungen			Cholelithiasis		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes				Lipodystrophie Kutane Amyloidose	Angioödem ⁸
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Erschöpfung	Reaktion an der Injektionsstelle ⁵ Peripheres Ödem ⁶		
Untersuchungen		Erhöhte Lipase ⁷ Erhöhte Amylase ⁷			

¹Gruppenbezeichnung für unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Überempfindlichkeitsreaktionen wie Hautausschlag.

²Gruppenbezeichnung für unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit diabetischer Retinopathie.

³Gruppenbezeichnung für unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit erhöhter Herzfrequenz.

⁴Gruppenbezeichnung für unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Abdominalschmerz.

⁵Gruppenbezeichnung für unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit Reaktionen an der Injektionsstelle.

⁶Gruppenbezeichnung für unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit peripheren Ödemen.

⁷In Phase-IIIa-Studien mit subkutan verabreichter Semaglutid-Monotherapie beobachtete Nebenwirkungen.

⁸Aus Nebenwirkungs-Meldungen nach Markteinführung zur Monotherapie mit subkutan verabreichtem Semaglutid.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypoglykämie

In klinischen Phase-IIIa-Studien mit Insulin icodec/Semaglutid war eine schwere Hypoglykämie definitionsgemäß eine Hypoglykämie, die mit einer schweren kognitiven Beeinträchtigung einherging, und bei der Fremdhilfe erforderlich war. Eine klinisch signifikante Hypoglykämie war definitionsgemäß ein Plasmaglukosewert von weniger als 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zuvor mit Basalinsulin behandelt wurden, betrug der Anteil der Patienten, die schwere oder klinisch signifikante hypoglykämische Episoden berichteten, 7,1 % vs. 20,8 % (Insulin icodec/Semaglutid vs. Insulin icodec) und 10,0 % vs. 58,5 % (Insulin icodec/Semaglutid vs. Basal-Bolus-Insulintherapie). Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zuvor mit GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt wurden, betrug der Anteil der Patienten, die schwere oder klinisch signifikante hypoglykämische Episoden berichteten, 3,5 % vs. 3,8 % (Insulin icodec/Semaglutid vs. subkutan verabreichtes Semaglutid).

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zuvor mit Basalinsulin behandelt wurden, betrug die geschätzte Rate schwerer oder klinisch signifikanter hypoglykämischer Episoden pro Patientenjahr der Exposition (PYE) 0,153 vs. 0,68 (Insulin icodec/Semaglutid vs. Insulin icodec) und 0,257 vs. 2,18 (Insulin icodec/Semaglutid vs. Basal-Bolus-Insulintherapie). Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zuvor mit GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt wurden, betrug die geschätzte Rate schwerer oder klinisch signifikanter hypoglykämischer Episoden pro PYE 0,04 vs. 0,033 (Insulin icodec/Semaglutid vs. subkutan verabreichtes Semaglutid).

Gastrointestinale Nebenwirkungen

In klinischen Phase-IIIa-Studien trat Übelkeit bei 20,1 %, Durchfall bei 13,8 %, Erbrechen bei 9,1 % der Patienten auf, die mit Insulin icodec/Semaglutid behandelt wurden.

Bei Patienten, die zuvor mit GLP-1-Rezeptoragonisten behandelt wurden, betrug der Anteil der Patienten, die über Übelkeit berichteten, bei Behandlung mit Insulin icodec/Semaglutid 11,7 % im Vergleich zu 11,5 % bei Behandlung mit subkutan verabreichtem Semaglutid, für Durchfall 11,1 % vs. 12,4 % und für Erbrechen 5,3 % vs. 6,5 %. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die zuvor mit Basalinsulin behandelt wurden, betrug der Anteil der Patienten, die über Übelkeit berichteten, bei Behandlung mit Insulin icodec/Semaglutid 23,8 % im Vergleich zu 3,9 % bei Behandlung mit Insulin icodec, für Durchfall 15,8 % vs. 7,3 % und Erbrechen 10,6 % vs. 2,6 %. Der Anteil der Patienten, die über Übelkeit berichteten, betrug bei Behandlung mit Insulin icodec/Semaglutid 21,8 % im Vergleich zu 2,4 % bei Behandlung mit einer Basal-Bolus-Insulintherapie, für Durchfall 12,6 % vs. 5,5 % und Erbrechen 10,0 % vs. 2,7 %.

Die meisten Ereignisse waren leicht bis mittelschwer mit einer medianen Dauer von 2–4 Tagen und die Meldung von Ereignissen nahm im Laufe der Zeit ab. Nebenwirkungen führten bei 2,5 % der Patienten zu einem Behandlungsabbruch, bei 1,7 % der Patienten zu Behandlungsunterbrechungen und bei 4,2 % der Patienten zu einer Dosisreduktion.

Komplikationen bei diabetischer Retinopathie

In einer 2-jährigen klinischen Studie mit subkutan verabreichtem Semaglutid wurden 3 297 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit hohem kardiovaskulären Risiko, langer Diabetesdauer und schlecht eingestelltem Blutzucker untersucht. In dieser Studie traten adjudizierte Ereignisse einer Komplikation bei diabetischer Retinopathie bei mehr Patienten unter der Behandlung mit subkutanem Semaglutid (3,0 %) als unter Placebo (1,8 %) auf. Dies wurde bei mit Insulin behandelten Patienten mit bekannter diabetischer Retinopathie beobachtet. Der Behandlungsunterschied trat früh auf und blieb während der Studie bestehen.

In den Insulin icodec/Semaglutid Studien der Phase IIIa mit 52-wöchiger Behandlungsdauer bei 2 637 Patienten mit langjährigem Diabetes mellitus Typ 2 wurden bei 9,3 % der mit Insulin icodec/Semaglutid behandelten Teilnehmer und 8,1 % der mit Vergleichspräparaten behandelten Teilnehmer Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer diabetischen Retinopathie berichtet. Bei Patienten ohne diabetische Retinopathie zu Studienbeginn sind Ereignisse einer diabetischen Retinopathie in Woche 52 bei 5,2 % in der Insulin icodec/Semaglutid Gruppe und 3,8 % in der Komparatorgruppe beobachtet worden. Die meisten Ereignisse waren leicht oder mittelschwer, zeigten keine Anzeichen/Symptome und wurden bei der Augenuntersuchung am Ende der Studie festgestellt.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

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

Erhöhte Herzfrequenz

Eine erhöhte Herzfrequenz wurde bei GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet. In der Semaglutid-naiven Population in zwei der Phase-IIIa-Studien betrugen die geschätzten mittleren Veränderungen des Pulses unter Insulin icodec/Semaglutid 1,59 Schläge pro Minute vs. -0,12 Schläge pro Minute (Insulin icodec/Semaglutid vs. Insulin icodec) und 1,11 Schläge pro Minute vs. 0,67 Schläge pro Minute (Insulin icodec/Semaglutid vs. Basal-Bolus-Insulintherapie). Die Phase-IIIa-Studie zum Vergleich von Insulin icodec/Semaglutid mit Semaglutid zeigte eine geschätzte mittlere Veränderung des Pulses von -1,11 Schläge pro Minute für Insulin icodec/Semaglutid und -0,40 Schläge pro Minute für Semaglutid.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Hypoglykämie und gastrointestinale Nebenwirkungen können auftreten, wenn ein Patient mehr Kyinsu als erforderlich erhält.

Eine Hypoglykämie kann sich stufenweise entwickeln:

- Leichte hypoglykämische Episoden können durch orale Gabe von Glucose bzw. anderen zuckerhaltigen Lebensmitteln behandelt werden. Der Patient sollte deshalb immer zuckerhaltige Lebensmittel bei sich haben.
- Schwere hypoglykämische Episoden, bei denen sich der Patient nicht selbst helfen kann, können mit intramuskulärer, subkutaner oder intranasaler Verabreichung von Glucagon, die von einer geschulten Person vorgenommen wird, oder durch intravenöse Gabe von Glucose durch einen Arzt behandelt werden. Spricht der Patient nicht innerhalb von 10 bis 15 Minuten auf das Glucagon an, ist intravenös Glucose zu verabreichen. Sobald der Patient wieder bei Bewusstsein ist, empfiehlt sich die orale Gabe von Kohlehydraten, um einen Rückfall zu vermeiden.

Im Falle von gastrointestinalen Nebenwirkungen ist entsprechend den klinischen Anzeichen und Symptomen des Patienten eine angemessene Behandlung einzuleiten. Möglicherweise ist in Anbetracht der langen Halbwertszeit von Semaglutid von ca. einer Woche ein verlängerter Beobachtungs- und Behandlungszeitraum bei gastrointestinalen Symptomen notwendig.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Insuline und Analoga zur Injektion, lang wirkend, ATC-Code: A10AE57.

Wirkmechanismus

Zur Verbesserung der Blutzuckerkontrolle kombiniert Insulin icodec/Semaglutid zwei Wirkstoffe mit sich ergänzenden Wirkmechanismen: Insulin icodec, ein Basalinsulinanalogon und Semaglutid, ein GLP-1-Rezeptoragonist.

Insulin icodec

Durch die Bindung an Albumin sowie eine reduzierte Insulinrezeptor-Bindung und -Clearance wird eine langsame und stetige Glucose-senkende Wirkung von Insulin icodec erreicht. Die verlängerte Halbwertszeit von Insulin icodec ist dadurch bedingt, dass Insulin icodec langsam und kontinuierlich aus dem Albumin-gebundenen Speicher im Blutkreislauf und im interstitiellen Kompartiment freigesetzt wird und spezifisch an den Insulinrezeptor bindet. Bindet Insulin icodec an den Humaninsulinrezeptor, führt dies zu denselben pharmakologischen Effekten wie Humaninsulin.

Die Hauptwirkung von Insulin, einschließlich Insulin icodec, ist die Regulierung des Glucosestoffwechsels. Insulin und seine Analoga senken den Blutzuckerspiegel, indem sie spezifische Insulinrezeptoren aktivieren, um die periphere Glucoseaufnahme, insbesondere durch Skelettmuskeln und Fettgewebe, zu stimulieren und die Glucoseproduktion in der Leber zu inhibieren. Insulin hemmt zudem die Lipolyse und Proteolyse und verstärkt die Proteinbiosynthese.

Semaglutid

Semaglutid ist ein GLP-1-Analogon mit einer Sequenzhomologie von 94 % zum humanen GLP-1. Semaglutid wirkt als GLP-1-Rezeptoragonist, der selektiv an den GLP-1-Rezeptor, das Ziel für natives GLP-1, bindet und diesen aktiviert.

GLP-1 ist ein physiologisches Hormon, das mehrere Aufgaben bei der Glucose- und Appetitregulierung sowie im kardiovaskulären System hat. Die glucose- und appetitregulierenden Wirkungen werden gezielt über GLP-1-Rezeptoren im Pankreas und im Gehirn vermittelt.

Semaglutid senkt den Blutzuckerspiegel glucoseabhängig durch Stimulation der Insulinsekretion und Senkung der Glucagonsekretion, wenn der Blutzuckerspiegel hoch ist. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung geht auch mit einer leicht verlangsamten Entleerung des Magens in der frühen postprandialen Phase einher. Während einer Hypoglykämie verringert Semaglutid die Sekretion von Insulin, vermindert aber nicht die Glucagonsekretion.

Semaglutid reduziert das Körpergewicht und die Körperfettmasse durch eine geringere Energieaufnahme, indem der Appetit insgesamt verringert wird. Zusätzlich reduziert Semaglutid die Vorliebe für stark fetthaltige Nahrungsmittel.

GLP-1-Rezeptoren sind auch im Herz, Gefäßsystem, Immunsystem und in den Nieren exprimiert. Der Wirkmechanismus von Semaglutid ist wahrscheinlich multifaktoriell. Indirekte Wirkungen werden durch die positive Wirkung von Semaglutid auf Plasmalipide, den gesenkten systolischen Blutdruck und eine reduzierte Entzündung in klinischen Studien angezeigt, aber es sind wahrscheinlich auch direkte Wirkungen involviert. In Tierstudien schwächte Semaglutid die Entwicklung von Atherosklerose durch Vorbeugung der Entwicklung aortischer Plaques und Reduzierung von Entzündungen in den Plaques ab.

Klinische Daten zeigten, dass Semaglutid bei Patienten mit Nierenerkrankung die Albuminurie senkte.

Pharmakodynamische Wirkungen

Insulin icodec/Semaglutid

Die Auswirkungen der Kombination von Insulin icodec und Semaglutid auf die Pharmakodynamik von Insulin icodec/Semaglutid wurden nicht in einer klinisch-pharmakologischen Studie untersucht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec/Semaglutid wurden in drei multinationalen, randomisierten, aktiv kontrollierten klinischen Parallelgruppenstudien der Phase III untersucht. In den drei klinischen Studien (COMBINE 1–3) war die primäre Zielsetzung die Beurteilung der

glykämischen Kontrolle, gemessen anhand der Veränderung des HbA_{1c}-Werts vom Ausgangswert bis Woche 52. Diese Studien wurden mit verschiedenen Patientenpopulationen mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt, definiert anhand ihrer vorherigen antidiabetischen Behandlung. Die Behandlungen der Vergleichsgruppen umfassten einmal wöchentlich verabreichtes Insulin icodec (COMBINE 1), subkutan verabreichtes Semaglutid 1 mg (COMBINE 2) und eine Basal-Bolus-Insulintherapie, bestehend aus Insulin glargin 100 Einheiten/ml und Insulin aspart (COMBINE 3).

In allen klinischen Studien der Phase IIIa betrug die Anfangsdosis von Insulin icodec/Semaglutid 40 Dosisschritte (entsprechend 40 Einheiten Insulin icodec und 0,114 mg Semaglutid), und die Dosen wurden einmal wöchentlich nach einem Titrationsschema mit +/- 10 Dosisschritten titriert (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Titrationsschema von Insulin icodec/Semaglutid in COMBINE 1–3

Zu verwendender Wert	Nüchternplasmaglucose		Dosisanpassung
	mmol/l	mg/dl	Dosisschritte
Niedrigste Nüchternplasmaglucose	< 4,4	< 80	-10
Mittelwert der Nüchternplasmaglucose	4,4–7,2	80–130	0
	> 7,2	> 130	+10

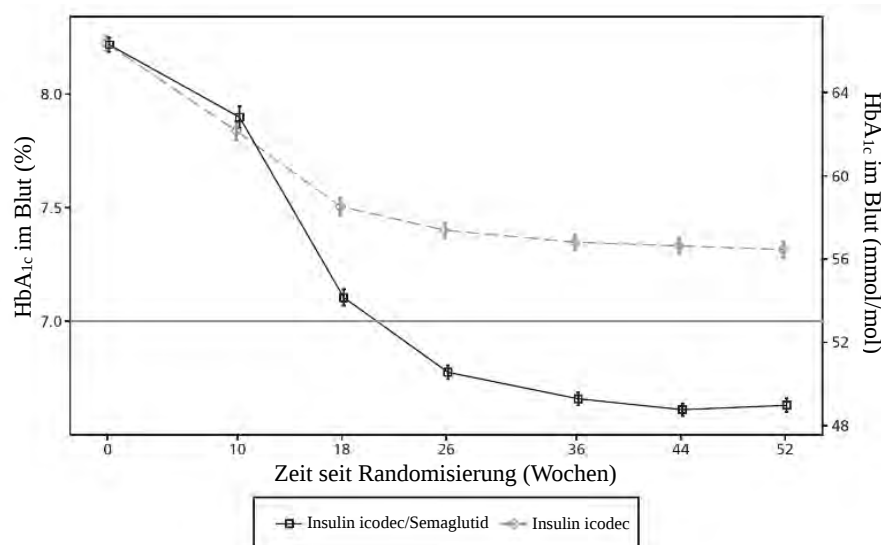
In den klinischen Phase-III-Studien basierte die Dosisanpassung auf dem Mittelwert von drei vor dem Frühstück selbst gemessenen Plasmaglucose-Werten (SMPG), die am Tag der Titration und an den beiden vorangegangenen Tagen gemessen wurden.

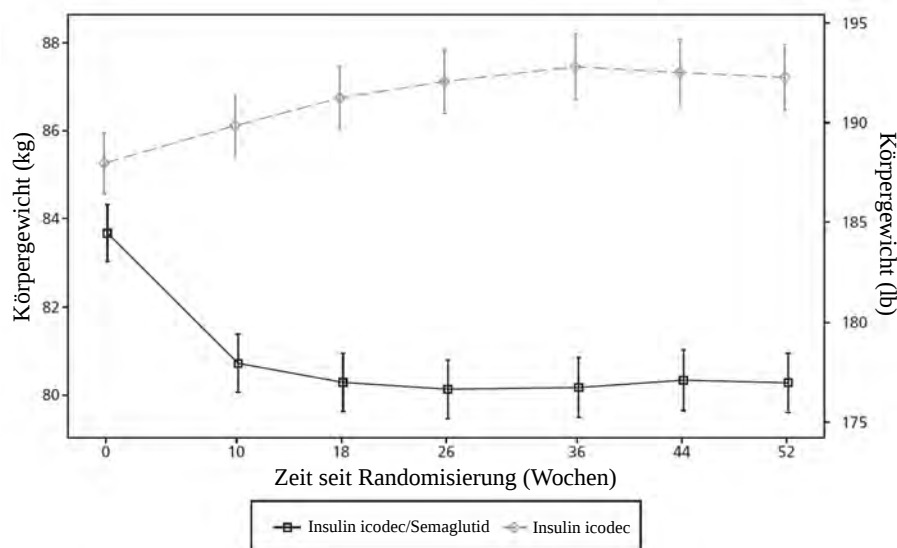
In den Phase-III-Studien bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durfte die nicht-Insulin antidiabetische Begleittherapie in derselben Dosis fortgesetzt werden, mit Ausnahme von Gliniden, Sulfonylharnstoffen und DPP-4-Inhibitoren, mit denen die Therapie beendet wurde.

Umstellung von Basalinsulin: Insulin icodec/Semaglutid im Vergleich zu einmal wöchentlich verabreichtem Basalinsulin Insulin icodec (Studie 4 591 – COMBINE 1)

Es wurde eine 52-wöchige, randomisierte, offene klinische Studie bei mit Basalinsulin unzureichend eingestellten Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt. Die Patienten wurden auf Insulin icodec/Semaglutid oder Insulin icodec randomisiert, alle mit (93,6 %) oder ohne (6,4 %) oralen Antidiabetika. Zu Studienbeginn wiesen die Patienten eine mittlere Diabetesdauer von 15,34 Jahren, einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 8,22 % und einen mittleren BMI von 29,90 kg/m² auf.

Abbildung 1 und Tabelle 3 zeigen die wesentlichen Ergebnisse der Studie.





Mittelwert (Symbol) $\pm$ Standardfehler des Mittelwerts (Fehlerbalken).

Abbildung 1 Mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Werts (oben) und des Körpergewichts (unten) nach Behandlungswoche – COMBINE 1

Tabelle 3 Ergebnisse der offenen klinischen Studie (52 Wochen) zum Vergleich von einmal wöchentlich verabreichtem Insulin icodec/Semaglutid mit einmal wöchentlich verabreichtem Insulin icodec bei Teilnehmern mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit täglich verabreichtem Basalinsulin unzureichend eingestellt waren – COMBINE 1

	Insulin icodec/Semaglutid	Insulin icodec
N (Full-Analysis-Set)	646	645
HbA _{1c} (%)		
Ausgangswert (mittlerer)	8,22	8,22
Studienende*	6,67	7,33
Veränderung gegenüber Ausgangswert in Woche 52*	-1,55	-0,89
Geschätzte Differenz [95% KI]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	
Patienten (%), die HbA _{1c} -Zielwerte erreichen		
< 7 % ohne Hypoglykämie der Stufe 2 oder 3 und ohne Gewichtszunahme	55,7	10,2
Geschätzte Odds Ratio [95% KI]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	
Nüchternplasmaglucoase (mmol/l)		
Studienende*	6,92	7,06
Veränderung gegenüber Ausgangswert in Woche 52*	-1,68	-1,54
Geschätzte Differenz [95% KI]	-0,14 [-0,38; 0,10] ^b	
Zeit im Zielbereich 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Wochen 48–52*	73,3	61,8
Geschätzte Differenz [95% KI]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (mittlerer)	83,67	85,26
Veränderung gegenüber Ausgangswert in Woche 52*	-3,70	1,89
Geschätzte Differenz [95% KI]	-5,59 [-6,14; -5,04] ^a	
Rate hypoglykämischer Episoden pro PYE*		

	Insulin icodec/Semaglutid	Insulin icodec
Stufe 2 oder Stufe 3 (% der Patienten*)	7,1	20,8
Hypoglykämierate	0,153	0,68
Geschätztes relatives Risiko [95% KI]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Wöchentliche Dosis des Basalinsulins (Einheiten)		
Woche 50–52 (Mittelwert)*	182	355
Geschätzte Differenz [95% KI]	-172 [-190; -155] ^b	

PYE = Patientenjahre Exposition (patient years of exposure)

* Mittelwert (Kleinste-Quadrate Methode (KQ))

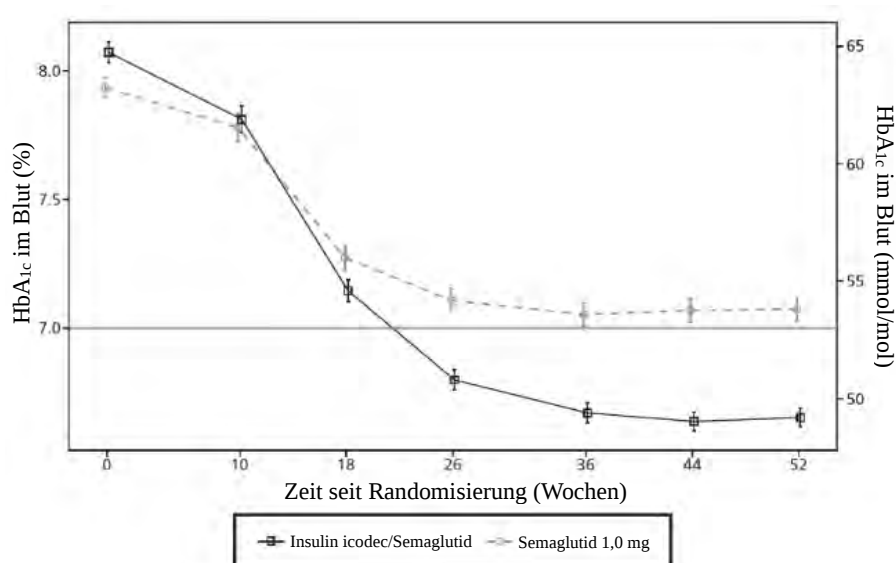
^a Kontrolliert für Multiplizität.

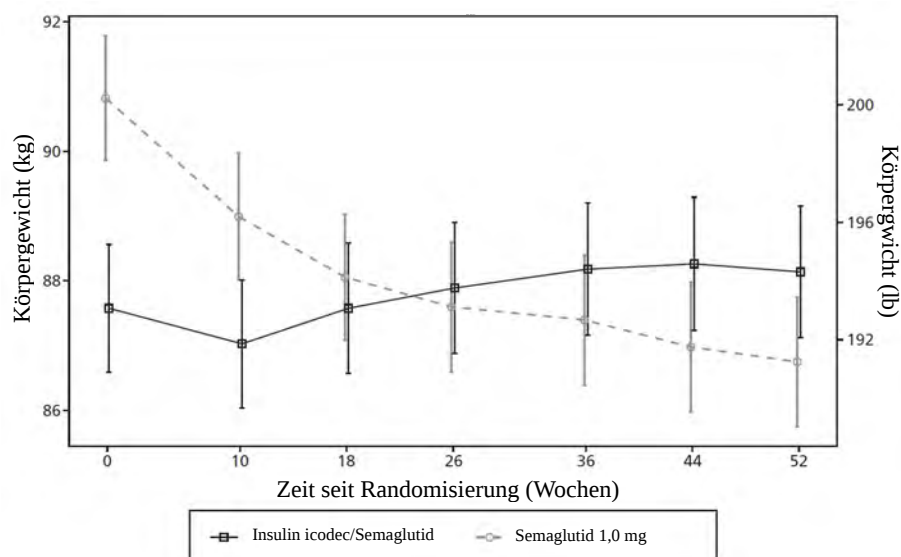
^b Nicht kontrolliert für Multiplizität.

^c 11,5 % entsprechen etwa 166 Minuten mehr Zeit im Zielbereich pro Tag.

Umstellung von einem GLP-1-Rezeptoragonisten: Insulin icodec/Semaglutid im Vergleich zu einem GLP-1-Rezeptoragonisten (Studie 4 592 – COMBINE 2)

In einer 52-wöchigen, randomisierten, offenen klinischen Studie wurden die Sicherheit und Wirksamkeit von Insulin icodec/Semaglutid mit einmal wöchentlich verabreichtem Semaglutid bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2, die unter einem GLP-1-Rezeptoragonisten eine unzureichende glykämische Einstellung aufwiesen, verglichen. Die Studie untersuchte die Wirksamkeit beider Behandlungen mit (95,6 %) oder ohne (4,4 %) orale Antidiabetika. Zu Studienbeginn wiesen die Patienten eine mittlere Diabetesdauer von 12,64 Jahren, einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 8,0 % und einen mittleren BMI von 31,11 kg/m² auf.





Mittelwert (Symbol) ± Standardfehler des Mittelwerts (Fehlerbalken).

Abbildung 2 Mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Werts (oben) und des Körpergewichts (unten) nach Behandlungswoche – COMBINE 2

Tabelle 4 Ergebnisse der offenen klinischen Studie (52 Wochen) zum Vergleich von einmal wöchentlich verabreichtem Insulin icodec/Semaglutid mit einmal wöchentlich verabreichtem Semaglutid bei Teilnehmern mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten unzureichend eingestellt waren – COMBINE 2

	Insulin icodec/Semaglutid	Semaglutid 1 mg
N (Full-Analysis-Set)	342	341
HbA _{1c} (%)		
Ausgangswert (mittlerer)	8,07	7,93
Studienende*	6,65	7,10
Veränderung gegenüber Ausgangswert in Woche 52*	-1,35	-0,90
Geschätzte Differenz [95% KI]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Patienten (%), die HbA _{1c} -Zielwerte erreichen		
< 7 % ohne Hypoglykämie der Stufe 2 oder 3 und ohne Gewichtszunahme in Woche 52*	30,2	40,5
Geschätzte Odds Ratio [95% KI]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	
Nüchternplasmaglukose (mmol/l)		
Studienende*	6,98	8,05
Veränderung gegenüber Ausgangswert*	-2,48	-1,41
Geschätzte Differenz [95% KI]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (mittlerer)	87,58	90,82
Veränderung gegenüber Ausgangswert in Woche 52*	0,84	-3,70
Geschätzte Differenz [95% KI]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
Rate hypoglykämischer Episoden pro PYE*		
Stufe 2 oder Stufe 3 (% der Patienten*)	3,5	3,8
Hypoglykämierate	0,0399	0,0334
Geschätztes relatives Risiko [95% KI]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

PYE = Patientenjahre Exposition (patient years of exposure)

* Mittelwert (Kleinste-Quadrate-Methode (KQ))

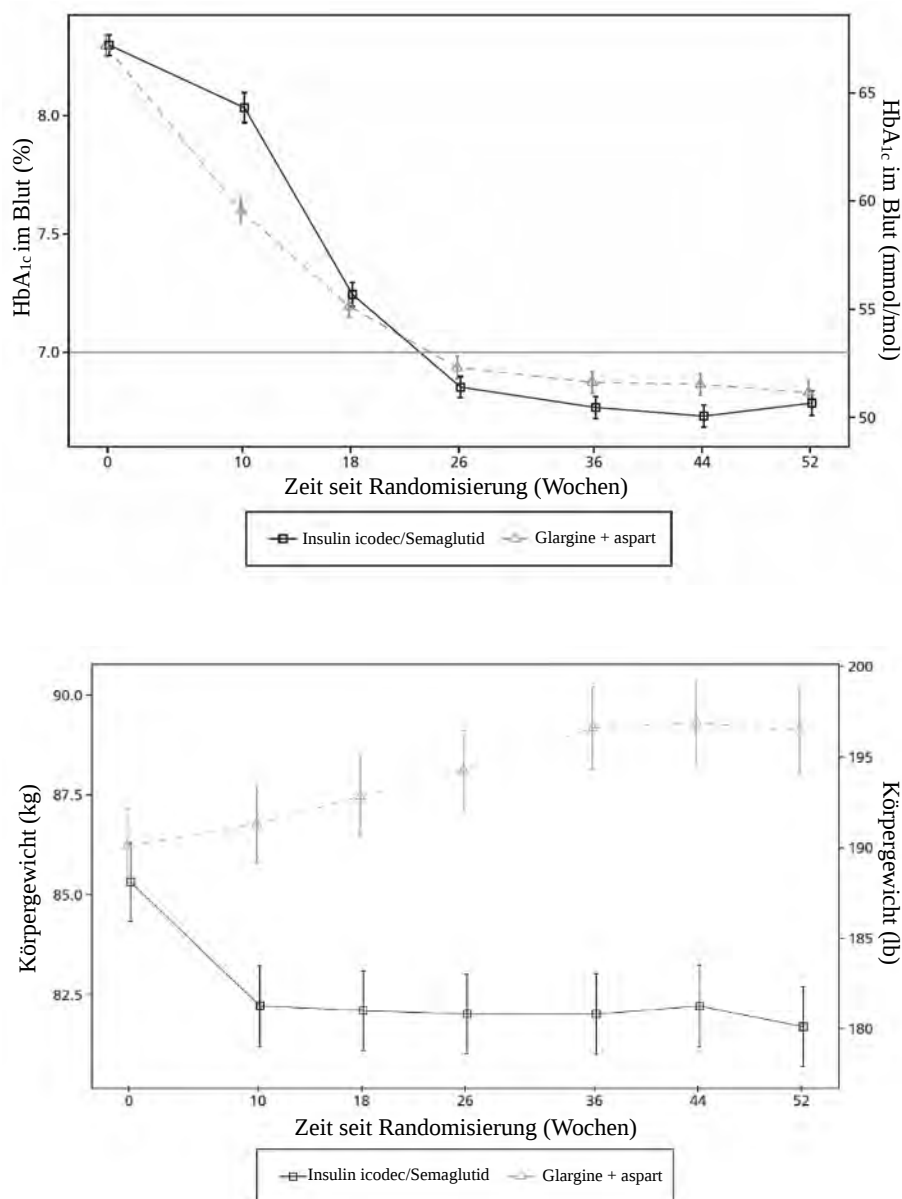
^a Kontrolliert für Multiplizität.

^b Nicht kontrolliert für Multiplizität.

Umstellung von einer Insulintherapie einschließlich Basalinsulin: Insulin icodec/Semaglutid im Vergleich zu einer Basal-Bolus-Insulintherapie (Studie 4 593 – COMBINE 3)

Es wurde eine 52-wöchige, randomisierte, offene klinische Studie bei Patienten mit durch Basalinsulin unzureichend eingestelltem Diabetes mellitus Typ 2 durchgeführt. Die Patienten wurden auf Insulin icodec/Semaglutid oder eine Basal-Bolus-Insulintherapie randomisiert, alle mit (95,3 %) oder ohne (4,7 %) oralen Antidiabetika. Die Basal-Bolus-Insulintherapie bestand aus täglich verabreichtem Basalinsulin (Insulin glargin 100 Einheiten/ml) in Kombination mit Bolusinsulin (Insulin aspart). Zu Studienbeginn wiesen die Patienten eine mittlere Diabetesdauer von 14,42 Jahren, einen mittleren HbA_{1c}-Wert von 8,30 % und einen mittleren BMI von 30,39 kg/m² auf.

Abbildung 3 und Tabelle 5 zeigen die wesentlichen Ergebnisse der Studie.



Mittelwert (Symbol) ± Standardfehler des Mittelwerts (Fehlerbalken).

Abbildung 3 Mittlere Veränderung des HbA_{1c}-Werts (oben) und des Körpergewichts (unten) nach Behandlungswoche – COMBINE 3

Tabelle 5 Ergebnisse der offenen klinischen Studie (52 Wochen) zum Vergleich von einmal wöchentlich verabreichtem Insulin icodec/Semaglutid mit täglich verabreichtem Insulin glargin in Kombination mit Insulin aspart bei Teilnehmern mit Diabetes mellitus Typ 2, die mit täglich verabreichtem Basalinsulin unzureichend eingestellt waren – COMBINE 3

	Insulin icodec/Semaglutid	Basal-Bolus-Insulintherapie
N (Full-Analysis-Set)	340	339
HbA _{1c} (%)		
Ausgangswert (mittlerer)	8,30	8,29
Studienende*	6,83	6,89
Veränderung gegenüber Ausgangswert in Woche 52*	-1,47	-1,40
Geschätzte Differenz [95% KI]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
Patienten (%), die HbA _{1c} -Zielwerte erreichen		
< 7 % ohne Hypoglykämie der Stufe 2 oder 3 und ohne Gewichtszunahme*	50,1	5,95
Geschätzte Odds Ratio [95% KI]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	
Nüchternplasmaglukose (mmol/l)		
Studienende*	7,12	7,10
Veränderung gegenüber Ausgangswert in Woche 52*	-1,56	-1,58
Geschätzte Differenz [95% KI]	0,02 [-0,34; 0,38] ^c	
Zeit im Zielbereich 3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl) (%)		
Wochen 48–52*	68,6	66,4
Geschätzte Differenz [95% KI]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{c, d}	
Körpergewicht (kg)		
Ausgangswert (mittlerer)	85,32	86,22
Veränderung gegenüber Ausgangswert in Woche 52*	-3,56	3,16
Geschätzte Differenz [95% KI]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^b	
Rate hypoglykämischer Episoden pro PYE*		
Stufe 2 oder Stufe 3 (% der Patienten*)	10,0	58,5
Hypoglykämierate	0,257	2,18
Geschätztes relatives Risiko [95% KI]	0,12 [0,08; 0,17] ^b	
Wöchentliche Insulindosis (gesamt) (Einheiten)		
Woche 50–52 (Mittelwert)*	196	466 ^e
Geschätzte Differenz [95% KI]	-270 [-303; -236] ^b	

PYE = Patientenjahre Exposition (patient years of exposure)

* Mittelwert (Kleinst-Quadrat-Methode (KQ))

^a Kontrolliert für Multiplizität. Die Nichtunterlegenheitsmarge beträgt 0,3 %-Punkte.

^b Kontrolliert für Multiplizität.

^c Nicht kontrolliert für Multiplizität.

^d 2,21 % entsprechen etwa 31 Minuten mehr Zeit im Zielbereich pro Tag.

^e Wöchentliche Insulin-Gesamtdosis für den Komparator schließt Basal- und Bolus-Insulin ein.

Kardiovaskuläre Ergebnisse im SUSTAIN-Programm (Semaglutid)

Es wurden keine klinischen Studien zu kardiovaskulären Ergebnissen mit Insulin icodec/Semaglutid durchgeführt. Die Wirkung von Semaglutid, einer Einzelkomponente von Insulin icodec/Semaglutid, auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 und einer bestehenden kardiovaskulären Erkrankung oder einem Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung wurde in der

Studie SUSTAIN 6 (kardiovaskuläre Outcome-Studie mit einmal wöchentlich subkutan verabreichtem Semaglutid) beurteilt.

Die Studie SUSTAIN 6 war eine 104-wöchige Placebo-kontrollierte, doppelblinde Studie mit 3 297 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und hohem kardiovaskulärem Risiko. Diese Patienten wurden randomisiert und erhielten entweder subkutan verabreichtes Semaglutid 0,5 mg einmal wöchentlich, subkutan verabreichtes Semaglutid 1 mg einmal wöchentlich oder ein entsprechendes Placebo zusätzlich zu einer Standardtherapie. Anschließend wurden sie 2 Jahre lang nachbeobachtet.

Die Studienpopulation hatte folgende Altersverteilung: 1 598 Patienten (48,5 %) $\geq$ 65 Jahre, 321 (9,7 %) $\geq$ 75 Jahre und 20 (0,6 %) $\geq$ 85 Jahre. 2 358 Patienten hatten eine normale oder leichte Nierenfunktionsstörung, 832 eine mittelschwere und 107 eine schwere Nierenfunktionsstörung oder terminale Niereninsuffizienz. 61 % waren Männer, das mittlere Alter betrug 65 Jahre und der mittlere BMI lag bei 33 kg/m². Die durchschnittliche Dauer des Diabetes betrug 13,9 Jahre.

Der primäre Endpunkt war die Zeit seit der Randomisierung bis zum ersten Auftreten eines schweren unerwünschten kardiovaskulären Ereignisses (MACE): kardiovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt oder nicht-tödlicher Schlaganfall (Abbildung 4).

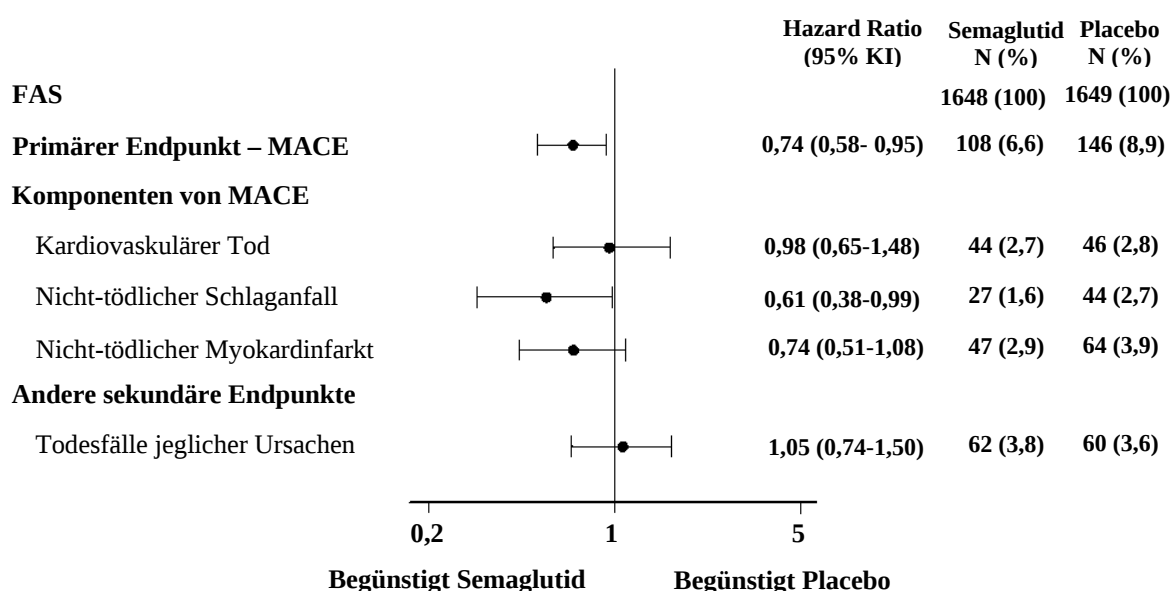


Abbildung 4 Forest plot: Analysen der Zeit bis zum ersten Auftreten des kombinierten Endpunktes, seiner Komponenten und Todesfälle jeglicher Ursache (SUSTAIN 6)

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Insulin icodec/Semaglutid eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen für Diabetes mellitus Typ 2 gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Immunogenität

Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 induzierte die Behandlung mit Insulin icodec/Semaglutid Antikörper gegen das Arzneimittel (ADA) sowohl gegen subkutan verabreichtes Insulin icodec als auch gegen Semaglutid. Bei zuvor insulinnaiven Patienten entwickelten 68,2 % Antikörper gegen Insulin icodec (COMBINE 2). Bei Patienten, die zuvor mit Insulin behandelt wurden, entwickelten 72,5 % Antikörper gegen Insulin icodec (COMBINE 1). Die meisten Anti-Insulin-icodec-Antikörper-positiven Patienten wiesen auch kreuzreagierende Antikörper gegen Humaninsulin

auf. Die ADA-Titer erreichten nach 6–10 Behandlungswochen ihren Höhepunkt und nahmen danach ab.

Antikörper gegen Insulin icodec schienen nicht mit einem erhöhten Risiko für Reaktionen an der Injektionsstelle, Überempfindlichkeit oder hypoglykämische Episoden assoziiert zu sein. Aufgrund der begrenzten Fallzahl konnten keine eindeutigen Schlussfolgerungen hinsichtlich einer Korrelation zwischen einer Veränderung der Antikörpertiter gegenüber Studienbeginn und der Wirksamkeitsparameter gezogen werden. Die 26-wöchigen Immunogenitätsergebnisse im klinischen Entwicklungsprogramm für Insulin icodec zeigten jedoch keine Korrelation zwischen einer Veränderung der Antikörper gegen Insulin icodec und der Wirksamkeitsparameter.

Unter der Behandlung mit Insulin icodec/Semaglutid entwickelten sich nur selten Antikörper gegen Semaglutid. Nur bei 1,4 % der Patienten entwickelten sich Antikörper, die meist vorübergehender Natur waren. Die Anzahl der Fälle war zu gering, um eine angemessene Beurteilung der Zusammenhänge mit Wirksamkeits- und Sicherheitsparametern zu ermöglichen. Im klinischen Entwicklungsprogramm für subkutan verabreichtes Semaglutid wurde kein Effekt auf die Semaglutid-Exposition, HbA_{1c} oder das Sicherheitsprofil von Semaglutid festgestellt, und es wurde kein Zusammenhang mit immunogenitätsbedingten Nebenwirkungen festgestellt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Im Folgenden werden die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin icodec/Semaglutid dargestellt, sofern nicht angegeben ist, dass die dargestellten Daten aus der Verabreichung von Insulin icodec oder Semaglutid allein stammen.

Das pharmakokinetische Profil von Insulin icodec/Semaglutid entspricht der einmal wöchentlichen Verabreichung und die klinische Steady-State-Konzentration von Insulin icodec und Semaglutid wird bei wöchentlicher Verabreichung nach 3-4 Wochen erreicht.

Die Wirkung von Antikörpern gegen das Arzneimittel wird für die Pharmakokinetik von Semaglutid oder Insulin icodec als klinisch nicht relevant angesehen.

Resorption

In klinisch-pharmakologischen Studien wurde die Gesamtexposition (relative Bioverfügbarkeit) von Insulin icodec und Semaglutid bei Verabreichung als Insulin icodec/Semaglutid im Vergleich zur separaten Verabreichung von Insulin icodec und Semaglutid nicht klinisch relevant beeinflusst.

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der geschätzten maximalen Konzentration und Zeit bis zur maximalen Konzentration von Insulin icodec nach der Verabreichung von Insulin icodec/Semaglutid und der separaten Verabreichung von Insulin icodec beobachtet.

Die maximale Konzentration von Semaglutid war höher (bis zu 2-fach nach einer Einzeldosis und geschätzt 1,5-fach im Steady State). Die Zeit bis zur maximalen Konzentration war nach der Verabreichung von Insulin icodec/Semaglutid im Vergleich zur separaten Verabreichung von Semaglutid kürzer.

Verteilung

Insulin icodec und Semaglutid werden in hohem Maße an Plasmaproteine gebunden (> 99 % für beide).

Biotransformation

Der Abbau von Insulin icodec erfolgt ähnlich dem von Humaninsulin; alle gebildeten Metaboliten sind inaktiv.

Semaglutid wird durch proteolytische Spaltung des Peptid-Grundgerüsts und sequentielle beta-Oxidation der Fettsäure-Seitenkette weitgehend verstoffwechselt. Es wird davon ausgegangen, dass an der Verstoffwechselung von Semaglutid das Enzym Neutrale Endopeptidase (NEP) beteiligt ist.

Elimination

Insulin icodec und Semaglutid haben nach subkutaner Verabreichung eine Eliminationshalbwertszeit von etwa 1 Woche.

Eine klinische Studie mit einer einzelnen subkutanen Dosis radioaktiv markierten Semaglutids ergab, dass die primären Ausscheidungswege für Semaglutid-verwandte Substanzen über Urin und Fäzes verlaufen; dabei wurden ungefähr 2/3 über den Urin und 1/3 über die Fäzes ausgeschieden. Etwa 3 % der Dosis wurden als intaktes Semaglutid über den Urin ausgeschieden. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 lag die Clearance von Semaglutid bei ungefähr 0,05 l/h. Bei einer Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 1 Woche wird Semaglutid noch ungefähr 5 Wochen nach der letzten Dosis in der Blutbahn vorhanden sein.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Insulin-icodec-Exposition erhöht sich proportional zur Dosis von Insulin icodec/Semaglutid innerhalb des untersuchten Dosisbereichs (40-350 Einheiten). Die Semaglutid-Exposition erhöht sich ungefähr proportional zur Dosis von Insulin icodec/Semaglutid innerhalb des untersuchten Dosisbereichs (0,1–1 mg).

Spezielle Populationen

Alter, Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit

Alter (22–87 Jahre), Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit (weiß, schwarz oder afroamerikanisch, chinesisch, japanisch und anderer asiatischer Herkunft, hispanisch oder lateinamerikanisch, nicht-hispanisch oder -lateinamerikanisch) hatten basierend auf Ergebnissen einer populationspharmakokinetischen Analyse keine klinisch relevante Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Insulin icodec/Semaglutid.

Nierenfunktionsstörung

Auf Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse bleiben die pharmakokinetischen Eigenschaften von Insulin icodec und Semaglutid nach der Verabreichung von Insulin icodec/Semaglutid erhalten und es besteht kein klinisch relevanter Unterschied zwischen Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion und Patienten mit Nierenfunktionsstörung; die Erfahrung bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist jedoch begrenzt.

Insulin icodec

Es gibt keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Insulin icodec zwischen gesunden Teilnehmern und Patienten mit Nierenfunktionsstörung.

Semaglutid

Eine Einschränkung der Nierenfunktion beeinflusst die Pharmakokinetik von Semaglutid nicht in klinisch relevantem Maße.

Dies wurde anhand einer Einzeldosis von 0,5 mg subkutan verabreichtem Semaglutid bei Patienten mit verschiedenen stark eingeschränkter Nierenfunktion (leicht, mittelschwer, schwer oder Dialysepatienten) im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Nierenfunktion nachgewiesen. Dies zeigte sich auch anhand der Daten von Teilnehmern mit Diabetes mellitus Typ 2 und eingeschränkter Nierenfunktion aus klinischen Phase-IIIa-Studien; allerdings war dort die Erfahrung mit Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz begrenzt.

Leberfunktionsstörung

Insulin icodec

Es gibt keinen Unterschied in der Pharmakokinetik von Insulin icodec zwischen gesunden Teilnehmern und Patienten mit Leberfunktionsstörung.

Semaglutid

Eine eingeschränkte Leberfunktion hat keinen Einfluss auf die Semaglutid-Exposition. Die Pharmakokinetik von Semaglutid wurde in einer klinischen Studie mit einer einzelnen Dosis von 0,5 mg subkutan verabreichtem Semaglutid bei Patienten mit verschiedenen stark eingeschränkter Leberfunktion (leicht, mittelschwer, schwer) im Vergleich zu Teilnehmern mit normaler Leberfunktion untersucht.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe lassen die präklinischen Daten zu Insulin icodec/Semaglutid keine besonderen Sicherheitsbedenken für den Menschen erkennen.

Insulin icodec

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe und Reproduktionstoxizität lassen die präklinischen Daten zu Insulin icodec als Einzelkomponente keine besonderen Sicherheitsbedenken für den Menschen erkennen. Das Verhältnis der mitogenen zur metabolischen Wirkstärke bei Insulin icodec ist vergleichbar mit dem von Humaninsulin.

Semaglutid

Basierend auf den Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten zu Semaglutid als Einzelkomponente keine besonderen Sicherheitsbedenken für den Menschen erkennen.

Bei Nagetieren beobachtete, nichtletale C-Zelltumoren der Schilddrüse sind ein Klasseneffekt von GLP-1-Rezeptoragonisten. In 2-jährigen Karzinogenitätsstudien bei Ratten und Mäusen verursachte Semaglutid bei klinisch relevanten Expositionen C-Zelltumoren der Schilddrüse. Im Zusammenhang mit der Behandlung wurden keine anderen Tumoren beobachtet. Die C-Zelltumoren bei Nagetieren werden durch einen nicht-genotoxischen, spezifisch durch den GLP-1-Rezeptor vermittelten Mechanismus verursacht, für den Nager besonders empfänglich sind. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet, kann jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden.

In Fertilitätsstudien an Ratten beeinträchtigte Semaglutid das Deckverhalten oder die Fertilität männlicher Ratten nicht. Bei weiblichen Ratten wurde bei Dosen, die mit einem mütterlichen Gewichtsverlust einhergingen, eine Verlängerung des Östrus und eine geringe Abnahme der Anzahl der Corpora lutea (Ovulationen) beobachtet.

Bei embryofetalen Entwicklungsstudien an Ratten verursachte Semaglutid Embryotoxizität bei Expositionen, die unter den klinisch relevanten Werten lagen. Semaglutid verursachte deutliche Reduktionen des mütterlichen Körpergewichts und Verminderungen des Überlebens und Wachstums von Embryonen. Bei Föten wurden schwere skelettale und viszerale Missbildungen beobachtet, darunter Auswirkungen auf lange Knochen, Rippen, Wirbel, Schwanz, Blutgefäße und Hirnventrikel. Mechanistische Auswertungen deuten darauf hin, dass an der Embryotoxizität eine durch den GLP-1-Rezeptor vermittelte Beeinträchtigung der Nährstoffversorgung des Embryos über den Dottersack der Ratte beteiligt ist. Aufgrund der anatomischen und funktionellen Unterschiede des Dottersacks zwischen den Spezies und aufgrund der fehlenden Expression des GLP-1-Rezeptors im Dottersack nichtmenschlicher Primaten gilt es als unwahrscheinlich, dass dieser Mechanismus für den Menschen relevant ist. Jedoch kann eine direkte Auswirkung von Semaglutid auf den Fötus nicht ausgeschlossen werden.

In Entwicklungstoxizitätsstudien mit Kaninchen und Javaneraffen wurden bei klinisch relevanten Expositionen vermehrt Aborte und eine leicht erhöhte Inzidenz fötaler Anomalien beobachtet. Die Ergebnisse fallen mit deutlichem mütterlichen Gewichtsverlust von bis zu 16 % zusammen. Ob diese Effekte mit der verminderten mütterlichen Futteraufnahme als direkte Wirkung von GLP-1 zusammenhängen, ist unbekannt.

Das postnatale Wachstum und die postnatale Entwicklung wurden an Javaneraffen beurteilt. Die Neugeborenen waren bei der Geburt geringfügig kleiner, holten aber während der Stillzeit auf.

Bei jugendlichen männlichen und weiblichen Ratten verursachte Semaglutid eine verzögerte Geschlechtsreife. Diese Verzögerungen hatten keine Auswirkungen auf die Fertilität und reproduktive Kapazität beider Geschlechter oder auf die Fähigkeit der Weibchen eine Schwangerschaft aufrechtzuerhalten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Zinkacetat
Glycerol (E 422)
Phenol
Metacresol
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) (E 524)
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts) (E 507)
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Kyinsu darf keiner Infusionsflüssigkeit zugesetzt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Haltbarkeit nach Anbruch des Pens

Nach Anbruch oder bei Verwendung als Ersatz darf das Arzneimittel maximal wie folgt gelagert werden:

- 6 Wochen (Kyinsu (700 Einheiten + 2 mg)/ml Injektionslösung im Fertigpen (0,43 ml).
- 8 Wochen (Kyinsu (700 Einheiten + 2 mg)/ml Injektionslösung im Fertigpen (1,5 ml und 1 ml).

Nicht über 30 °C lagern.

Kann im Kühlschrank gelagert werden (2 °C - 8 °C).

Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Vor Anbruch

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren. Vom Kühlelement fernhalten.

Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch oder bei Verwendung als Ersatz

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

0,43 ml, 1 ml oder 1,5 ml Lösung in einer Patrone (Typ 1 Glas) mit einem Kolben (Chlorobutyl) und einem laminierten Gummiplättchen (Bromobutyl) in einem Mehrdosen-Einweg-Fertigpen aus Polypropylen, Polyoxymethylen, Polycarbonat-Acrylnitril-Butadien-Styrol und Acrylnitril-Butadien-Styrol.

Der Fertigpen ist für die Verwendung mit 30G, 31G und 32G Einwegnadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen.

Der Penkörper ist grün und das Penetikett rosa mit einem blauen Feld, auf dem die Stärke der Formulierung hervorgehoben ist. Die äußere Umhüllung ist rosa mit einem blauen Feld, auf dem die Stärke der Formulierung angegeben ist.

Packungsgrößen

Kyinsu Fertigpen mit 300 Einheiten Insulin icodec und 0,86 mg Semaglutid in 0,43 ml Lösung

- 1 Fertigpen ohne Nadeln.
- 1 Fertigpen mit 6 NovoFine Plus Einwegnadeln.

Kyinsu Fertigpen mit 700 Einheiten Insulin icodec und 2 mg Semaglutid in 1 ml Lösung

- 1 Fertigpen ohne Nadeln.
- 1 Fertigpen mit 9 NovoFine Plus Einwegnadeln.

Kyinsu Fertigpen mit 1 050 Einheiten Insulin icodec und 3 mg Semaglutid in 1,5 ml Lösung

- 1 Fertigpen ohne Nadeln.
- 1 Fertigpen mit 9 NovoFine Plus Einwegnadeln.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel ist nur für die Anwendung durch eine Person bestimmt.

Kyinsu darf nicht verwendet werden, wenn die Lösung nicht klar und farblos oder nahezu farblos aussieht.

Einmal gefrorenes Kyinsu darf nicht mehr verwendet werden.

Vor der Injektion muss jeweils eine neue Nadel aufgesetzt werden.

Die Nadeln dürfen nicht wiederverwendet werden. Die Nadeln müssen sofort nach der Verwendung entsorgt werden.

Im Falle einer verstopften Nadel müssen die Patienten die Anweisungen in der Bedienungsanleitung am Ende der Gebrauchsinformation befolgen.

Eine genaue Bedienungsanleitung findet sich am Ende der Gebrauchsinformation.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMERN

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

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

Name und Anschrift des Herstellers der Wirkstoffe biologischen Ursprungs

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

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

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

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN
GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS
INVERKEHRBRINGEN**

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

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

Der MAH stellt vor dem Inverkehrbringen einen Aufklärungsleitfaden zur Verfügung, der sich an alle Patienten richtet, die mit Kyinsu behandelt werden. Der Aufklärungsleitfaden zielt darauf ab, das Bewusstsein zu erhöhen und die wichtigsten Anwendungspunkte zu beschreiben, um das Risiko von Medikationsfehlern durch Verwechslungen und bei der Umstellung von anderen injizierbaren Diabetesbehandlungen auf einmal wöchentliches Kyinsu bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 zu minimieren.

Der Aufklärungsleitfaden enthält Informationen und Anweisungen zu den folgenden Schlüsselementen:

Zu Medikationsfehlern bei der Umstellung von anderen injizierbaren Diabetesbehandlungen:

- Information darüber, dass sich die Dosisanpassung von Kyinsu von anderen injizierbaren Diabetesbehandlungen unterscheidet.
- Anweisungen zur strikten Einhaltung des wöchentlichen Dosierungsschemas, wie es vom Arzt verschrieben wird.
- Anweisungen zur Überprüfung, wie viele Dosisschritte ausgewählt wurden, bevor die wöchentliche Dosis injiziert wird.
- Anweisungen, immer die Dosisanzeige und die Dosismarkierung zu verwenden, um die Dosis auszuwählen. Die Pen-Klicks dürfen nicht gezählt werden, um die Dosis auszuwählen.

Zu Medikationsfehlern durch Verwechslung:

- Anweisungen, vor jeder Injektion immer das Produktetikett zu überprüfen, um versehentliche Verwechslungen zwischen Kyinsu und anderen injizierbaren Diabetesbehandlungen zu vermeiden.

Der MAH hat den endgültigen Inhalt des Aufklärungsleitfadens zusammen mit einem Kommunikationsplan mit der nationalen Zulassungsbehörde in jedem Mitgliedstaat vor der Versendung des Aufklärungsleitfadens im betreffenden Mitgliedstaat abzustimmen.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kyinsu (700 Einheiten + 2 mg)/ml Injektionslösung im Fertigpen
Insulin icodec / Semaglutid

2. WIRKSTOFFE

1 ml Lösung enthält 700 Einheiten Insulin icodec und 2 mg Semaglutid.

Jeder Fertigpen enthält 300 Einheiten Insulin icodec in 0,86 mg Semaglutid in 0,43 ml Lösung.

Jeder Fertigpen enthält 700 Einheiten Insulin icodec und 2 mg Semaglutid in 1 ml Lösung.

Jeder Fertigpen enthält 1 050 Einheiten Insulin icodec und 3 mg Semaglutid in 1,5 ml Lösung.

10 Dosisschritte enthalten 10 Einheiten Insulin icodec und 0,029 mg Semaglutid.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Zinkacetat, Glycerol, Phenol, Metacresol, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts), Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts), Wasser für Injektionszwecke. Packungsbeilage zur weiteren Information beachten.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

FlexTouch

1 x 0,43 ml Fertigpen

1 x 0,43 ml Fertigpen mit 6 Einwegnadeln

1 x 1 ml Fertigpen

1 x 1 ml Fertigpen mit 9 Einwegnadeln

1 x 1,5 ml Fertigpen

1 x 1,5 ml Fertigpen mit 9 Einwegnadeln

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Subkutane Anwendung

Einmal wöchentlich

Der Pen zeigt Dosisschritte an.

Eine Abstufung entspricht 10 Dosisschritten.

Hier öffnen

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Verwenden Sie nur klare, farblose oder nahezu farblose Lösung.
Darf nur von einer Person verwendet werden.
Verwenden Sie für jede Injektion eine neue Nadel.
Nadeln sind nicht enthalten

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis/
Nach Anbruch: Innerhalb von 6 Wochen verbrauchen (Fertigpen mit 0,43 ml)
Nach Anbruch: Innerhalb von 8 Wochen verbrauchen (Fertigpens mit 1 ml und 1,5 ml)

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

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

Die Nadel nach jeder Injektion sicher entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/25/1992/001 1 Fertigpen zu 0,43 ml ohne Nadeln
EU/1/25/1992/002 1 Fertigpen zu 0,43 ml (mit 6 Einwegnadeln)
EU/1/25/1992/003 1 Fertigpen zu 1 ml ohne Nadeln
EU/1/25/1992/004 1 Fertigpen zu 1 ml (mit 9 Einwegnadeln)
EU/1/25/1992/005 1 Fertigpen zu 1,5 ml ohne Nadeln
EU/1/25/1992/006 1 Fertigpen zu 1,5 ml (mit 9 Einwegnadeln)

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Kyinsu

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**ETIKETT FÜR DEN FERTIGPEN****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Kyinsu (700 Einheiten + 2 mg)/ml Injektionslösung
Insulin icodec/Semaglutid
FlexTouch
s.c.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Subkutane Anwendung
Einmal wöchentlich

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. WEITERE ANGABEN

Novo Nordisk A/S

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Kyinsu (700 Einheiten + 2 mg)/ml Injektionslösung im Fertigpen Insulin icodec/Semaglutid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Kyinsu und wofür wird es angewendet?

Kyinsu ist ein Antidiabetikum, das zwei Wirkstoffe enthält:

- Insulin icodec: ein Insulin, das körpereigenes Insulin ersetzt und wie dieses wirkt, aber eine längere Wirkdauer hat. Es hilft dabei, den Blutzuckerspiegel in Ihrem Körper zu kontrollieren.
- Semaglutid: eine Substanz, die wie das Hormon GLP-1 in Ihrem Körper wirkt. Es senkt Ihren Blutzuckerspiegel, wenn er zu hoch ist.

Kyinsu wird zur Kontrolle hoher Blutzuckerwerte bei Erwachsenen mit Typ 2 Diabetes angewendet, die mit Basalinsulin oder Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) nicht ausreichend eingestellt werden können. Kyinsu wird zur Behandlung von Diabetes zusätzlich zu einer Diät, körperlicher Aktivität und oral eingenommenen Antidiabetika angewendet.

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

Kyinsu darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Insulin icodec, Semaglutid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal **bevor** Sie Kyinsu anwenden:

- wenn Sie Typ 1 Diabetes haben - eine Erkrankung, bei der Ihr Körper keinerlei Insulin produziert.
- wenn Sie eine diabetische Ketoazidose haben – eine Komplikation des Diabetes, die zu einer Übersäuerung des Blutes führt.

- wenn Ihr Blutzucker zu niedrig ist. Dies kann auftreten, wenn Ihre Kyinsu Dosis zu hoch ist, wenn Sie eine Mahlzeit auslassen oder wenn Sie eine ungeplante und anstrengende körperliche Betätigung vornehmen – befolgen Sie die Hinweise am Ende dieser Gebrauchsinformation unter „Zu niedriger Blutzucker (Hypoglykämie)“.
- wenn Ihr Blutzucker zu hoch ist – befolgen Sie die Hinweise am Ende dieser Gebrauchsinformation unter „Zu hoher Blutzucker (Hyperglykämie)“.
- wenn Sie eine schwere Herzinsuffizienz haben.
- wenn Sie Pioglitazon einnehmen. Die Anwendung von Pioglitazon zusammen mit Insulin bedarf besonderer Aufmerksamkeit – siehe „Anwendung von Kyinsu zusammen mit anderen Arzneimitteln“ weiter unten.
- wenn Sie Augenprobleme haben. Rasche Verbesserungen der Blutzuckereinstellung können zu einer vorübergehenden Verschlechterung einer diabetischen Augenerkrankung (Retinopathie) führen. Diese Augenerkrankung kann bei Menschen mit Diabetes zu Sehverlust und Blindheit führen. Wenn Sie Probleme mit Ihren Augen bemerken, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Stellen Sie sicher, dass Sie das richtige Medikament verwenden. Überprüfen Sie vor jeder Injektion immer das Pen-Etikett, um Verwechslungen zwischen Kyinsu und anderen Medikamenten zu vermeiden. Anwender, die blind oder sehbehindert sind, sollten sich von einer Person mit gutem Sehvermögen helfen lassen, die in der Anwendung des Fertigpens geschult ist.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal **während der Behandlung** mit Kyinsu,

- wenn bei Ihnen starke und anhaltende Schmerzen in der Magengegend auftreten. Dies könnte ein Anzeichen für eine entzündete Bauchspeicheldrüse (akute Pankreatitis) sein.
- wenn bei Ihnen ein Flüssigkeitsverlust (Dehydrierung) auftritt, z. B. bei Erbrechen und Durchfall. Es ist wichtig, viel zu trinken, insbesondere in den ersten Behandlungswochen mit Kyinsu. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie Nierenprobleme haben.
- wenn bei Ihnen Hautveränderungen um die Injektionsstelle auftreten. Die Injektionsstelle ist regelmäßig zu wechseln; dies kann helfen Veränderungen des Unterhautfettgewebes vorzubeugen. Zu diesen Veränderungen gehören Verdickungen bzw. Vertiefungen der Haut oder Knoten unter der Haut. Kyinsu wirkt möglicherweise nicht richtig, wenn Sie es in einen Bereich injizieren, in dem Knoten auftreten (siehe Abschnitt 3 „Wie ist Kyinsu anzuwenden?“). Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, wenn Sie aktuell in einen Bereich injizieren, in dem Knoten auftreten, bevor Sie mit der Injektion in einen anderen Bereich beginnen. Ihr Arzt weist Sie möglicherweise an, Ihren Blutzuckerspiegel engermaschiger zu überwachen und die Dosis von Kyinsu oder anderer Antidiabetika anzupassen.

Umstellung von anderen injizierbaren Antidiabetika

Es ist wichtig, dass Sie immer überprüfen, dass Sie Ihre verschriebene Dosis injizieren, wenn Sie von einem einmal täglich oder einmal wöchentlich zu verabreichenden injizierbaren Antidiabetikum zu einmal wöchentlich Kyinsu wechseln. Befolgen Sie immer die Anweisungen Ihres Arztes, wie viel Arzneimittel Sie injizieren sollten (siehe Abschnitt 3). Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, wenn Sie sich nicht sicher sind, wie Kyinsu anzuwenden ist.

Nahrung oder Flüssigkeit, die während einer Narkose in die Lunge gelangen

Bei manchen Patienten, die Medikamente wie Semaglutid (einer der Wirkstoffe in Kyinsu) anwendeten, gelangte Nahrung oder Flüssigkeit während der Vollnarkose oder tiefen Sedierung aus dem Magen in die Lunge. Informieren Sie Ihr medizinisches Fachpersonal vor einem Eingriff, bei dem eine Vollnarkose oder tiefe Sedierung notwendig ist, dass Sie Kyinsu anwenden.

Antikörper gegen Kyinsu

Die Behandlung mit Kyinsu kann dazu führen, dass der Körper Antikörper gegen Insulin oder das GLP-1-Hormon bildet. In sehr seltenen Fällen kann dies eine Änderung Ihrer Dosis von Kyinsu erforderlich machen.

Kinder und Jugendliche

Dieses Arzneimittel darf bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden. Es liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Kyinsu in dieser Altersgruppe vor.

Anwendung von Kyinsu zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Einige Arzneimittel haben Auswirkungen auf Ihren Blutzuckerspiegel; dies kann bedeuten, dass Ihre Dosis von Kyinsu angepasst werden muss.

Wenn Sie **Basalinsulin oder eine Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten** anwenden, besprechen Sie mit Ihrem Arzt, wann Sie die Behandlung mit Basalinsulin und dem GLP-1-Rezeptoragonisten beenden sollten, bevor Sie mit der Anwendung von Kyinsu beginnen.

Nachstehend sind die wichtigsten Arzneimittel aufgeführt, die sich auf Ihre Behandlung mit Kyinsu auswirken können.

Möglicherweise benötigen Sie eine niedrigere Dosis von Kyinsu, wenn Sie folgende Arzneimittel anwenden:

- Andere Arzneimittel zur Behandlung von Diabetes (zum Einnehmen oder zur Injektion)
- Sulfonamide – zur Behandlung von bakteriellen Infektionen
- Anabole Steroide (z. B. Testosteron)
- Betarezeptorenblocker – zur Behandlung von Bluthochdruck, Herzerkrankungen oder anderen Erkrankungen. Diese Arzneimittel können das Erkennen der Warnzeichen für einen niedrigen Blutzuckerspiegel erschweren (siehe Informationen im Kasten unter „Die Warnzeichen einer Unterzuckerung“ am Ende dieser Packungsbeilage).
- Acetylsalicylsäure und als „Salicylate“ bezeichnete Arzneimittel – zur Schmerzbehandlung und bei leichtem Fieber
- Monoaminoxidasehemmer – bei Depression oder Parkinson-Krankheit
- Angiotensin-Converting-Enzyme (ACE)-Hemmer – zur Behandlung bestimmter Herzkrankheiten oder hohen Blutdrucks.

Diese Arzneimittel können Ihren Blutzuckerspiegel sinken lassen (Hypoglykämie), wenn Sie sie zusammen mit Kyinsu anwenden.

Möglicherweise benötigen Sie eine höhere Dosis von Kyinsu, wenn Sie folgende Arzneimittel anwenden:

- Danazol – Arzneimittel, das den Eisprung beeinflusst
- Orale Verhütungsmittel
- Schilddrüsenhormone – zur Behandlung von Schilddrüsenerkrankungen
- Wachstumshormon – zur Behandlung von Wachstumshormonmangel
- Glukokortikoide (z. B. Cortison) – zur Behandlung von Entzündungen
- Sympathomimetika, z. B. Epinephrin (Adrenalin), Salbutamol oder Terbutalin – zur Behandlung von Asthma
- Thiazide – zur Behandlung von Bluthochdruck oder bei starker Flüssigkeitsansammlung (Wasser) im Körper.

Diese Arzneimittel können Ihren Blutzuckerspiegel ansteigen lassen (Hyperglykämie), wenn Sie sie zusammen mit Kyinsu anwenden.

Warfarin und ähnliche **Arzneimittel** zum Einnehmen, **die die Blutgerinnung verringern**. Sie benötigen möglicherweise häufige Blutuntersuchungen, um zu überprüfen, wie schnell Ihr Blut gerinnt.

Octreotid und Lanreotid – zur Behandlung von Akromegalie, einer seltenen Erkrankung, bei der zu viel Wachstumshormon ausgeschüttet wird. Beide können Ihren Blutzuckerspiegel erhöhen oder senken.

Pioglitazon – ein Medikament gegen Typ 2 Diabetes zum Einnehmen. Einige Patienten mit bereits seit langem bestehendem Typ 2 Diabetes und einer Herzerkrankung oder einem vorausgegangenen Schlaganfall, die mit Pioglitazon und Insulin behandelt wurden, entwickelten eine Herzinsuffizienz. Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Anzeichen einer Herzinsuffizienz wie Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Flüssigkeitseinlagerungen, Gewichtszunahme oder Schwellungen an den Knöcheln auftreten.

Anwendung von Kyinsu zusammen mit Alkohol

Wenn Sie Alkohol trinken, kann Ihr Blutzuckerspiegel entweder ansteigen oder sinken. Sie müssen Ihren Blutzuckerspiegel öfter als gewöhnlich messen, wenn Sie Alkohol trinken.

Schwangerschaft und Stillzeit

Dieses Arzneimittel darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob es einem ungeborenen Kind schaden kann. Daher wird empfohlen, während der Anwendung dieses Arzneimittels eine wirksame Verhütungsmethode anzuwenden. Wenn Sie schwanger werden möchten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, wie Ihre Behandlung geändert wird, da Sie dieses Arzneimittels mindestens zwei Monate vorher absetzen müssen.

Es ist nicht bekannt, ob dieses Arzneimittel in die Muttermilch übergeht, und ein Risiko für das Baby kann nicht ausgeschlossen werden. Daher darf Kyinsu während der Stillzeit nicht angewendet werden. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Sie die Behandlung mit diesem Arzneimittel oder das Stillen beenden sollten.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Kyinsu wird Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wahrscheinlich nicht beeinträchtigen, aber es verändert Ihren Blutzuckerspiegel. Ein zu niedriger oder zu hoher Blutzuckerspiegel kann Ihre Verkehrstüchtigkeit sowie Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen einschränken. Es kann auch Ihre Konzentrations- oder Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, wodurch Sie sich selbst oder andere in Gefahr bringen könnten. Fragen Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal um Rat, wenn:

- Ihr Blutzuckerspiegel oft zu niedrig ist
- Sie es schwierig finden, einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel zu erkennen.

Kyinsu enthält Natrium

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

3. Wie ist Kyinsu anzuwenden?

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

Kyinsu ist **einmal wöchentlich** anzuwenden.

- Injizieren Sie Kyinsu am gleichen Wochentag. Um sich daran zu erinnern dieses Arzneimittel einmal pro Woche zu injizieren, wird empfohlen, sich den gewählten Wochentag in den Kalender einzutragen.
- Sie können das Arzneimittel zu jeder beliebigen Tageszeit anwenden.

Wie viel Kyinsu wird injiziert?

Ihr Arzt wird mit Ihnen entscheiden:

- wie viel Kyinsu Sie jede Woche benötigen
- wann Sie Ihren Blutzuckerspiegel messen sollen
- wann Sie Ihre Dosis ändern müssen – Ihr Arzt kann Ihre Dosis entsprechend Ihrem Blutzuckerspiegel ändern
- ob Ihre Behandlung bei Anwendung anderer Medikamente angepasst werden muss.

Die maximal empfohlene wöchentliche Dosis beträgt 350 Dosisschritte.

Wie ist Kyinsu anzuwenden?

Kyinsu ist ein Fertigpen mit einstellbarer Dosis.

- Kyinsu wird als Injektion unter die Haut verabreicht (subkutane Injektion). Injizieren Sie es nicht in eine Vene oder einen Muskel.
 - Für die Injektion sind die Vorderseiten Ihrer Oberschenkel, Ihre Oberarme oder Ihre Bauchdecke am besten geeignet.
 - Wechseln Sie jedes Mal den Bereich, in den Sie injizieren, um das Risiko Knoten oder Vertiefungen in der Haut zu entwickeln zu reduzieren (siehe Abschnitt 2 und 4).
 - Verwenden Sie stets für jede Injektion eine neue Nadel. Die Wiederverwendung der Nadeln erhöht das Risiko von verstopften Nadeln, was eine ungenaue Dosierung zur Folge haben kann. Entsorgen Sie die Nadeln nach jedem Gebrauch ordnungsgemäß.
 - Ziehen Sie die Lösung nicht mit einer Spritze aus dem Pen auf, um Dosierungsfehler und eine mögliche Überdosierung zu vermeiden.
- Kyinsu wird in „Dosisschritten“ verabreicht. Die Dosisanzeige am Pen zeigt die Anzahl der Dosisschritte an.
- Die Fertigpens von Kyinsu können die folgenden Dosen bereitstellen:
 - Der Fertigpen mit 0,43 ml kann pro Einzelinjektion 10 bis 300 Dosisschritte in Abstufungen von 10 Dosisschritten abgeben.
 - Der Fertigpen mit 1 ml kann pro Einzelinjektion 10 bis 350 Dosisschritte in Abstufungen von 10 Dosisschritten abgeben.
 - Der Fertigpen mit 1,5 ml kann pro Einzelinjektion 10 bis 350 Dosisschritte in Abstufungen von 10 Dosisschritten abgeben.
- 10 Dosisschritte enthalten 10 Einheiten Insulin icodec und 0,029 mg Semaglutid.

Überprüfen Sie stets das Pen-Etikett, bevor Sie sich das Arzneimittel injizieren, um sicherzustellen, dass Sie den richtigen Pen verwenden.

Wenn Sie blind sind oder Probleme beim Ablesen der Dosisanzeige des Pens haben, dürfen Sie diesen Pen nicht ohne Hilfe anwenden. Lassen Sie sich von einer Person mit gutem Sehvermögen helfen, die in der Anwendung des Fertigpens geschult ist.

Bevor Sie Kyinsu zum ersten Mal anwenden, wird Ihnen Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal zeigen, wie es richtig zu injizieren ist.

Lesen Sie die „Bedienungsanleitung“ auf der Rückseite dieser Packungsbeilage sorgfältig durch, und verwenden Sie den Pen wie beschrieben.

Kyinsu darf nicht angewendet werden,

- in Insulininfusionspumpen
- wenn der Pen beschädigt ist oder nicht korrekt aufbewahrt wurde (siehe Abschnitt 5)
- wenn Partikel zu sehen sind – die Lösung sollte klar und farblos sein.

Wenn Sie Nieren- oder Leberfunktionsstörungen haben

In diesem Fall kann es sein, dass Sie Ihren Blutzuckerspiegel häufiger überprüfen müssen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Anpassungen Ihrer Dosis.

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

Ihr Blutzucker kann sinken oder es kann Übelkeit oder Erbrechen auftreten. Wenn Ihr Blutzuckerspiegel sinkt, lesen Sie die Hinweise am Ende dieser Packungsbeilage unter „Zu niedriger Blutzucker (Hypoglykämie)“.

Wenn Sie die Anwendung von Kyinsu vergessen haben

- Falls 3 Tage oder weniger vergangen sind, nachdem Sie Kyinsu hätten injizieren sollen, injizieren Sie es, sobald Sie sich erinnern. Injizieren Sie dann Ihre nächste Dosis an Ihrem normalen Injektionstag.

- Falls mehr als 3 Tage vergangen sind, seit Sie Kyinsu hätten injizieren sollen, injizieren Sie es, sobald Sie sich erinnern. Sie sollten Ihre nächste Dosis von Kyinsu eine Woche, nachdem Sie die vergessene Dosis injiziert haben, injizieren. Falls Sie zu Ihrem ursprünglichen Injektionstag zurückkehren möchten, können Sie dies in Absprache mit ihrem Arzt tun, indem Sie die Zeit zwischen Ihren nächsten Dosen verlängern.

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

Wenn Sie die Anwendung von Kyinsu abbrechen

Setzen Sie Kyinsu nicht ohne Zustimmung Ihres Arztes ab. Wenn Sie die Anwendung von Kyinsu abbrechen, kann Ihr Blutzuckerspiegel ansteigen (Hyperglykämie) und Sie können eine Ketoazidose entwickeln. Siehe Hinweise am Ende dieser Packungsbeilage unter „Zu hoher Blutzucker (Hyperglykämie)“.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Schwerwiegende Nebenwirkungen

- **Niedriger Blutzucker (Hypoglykämie)** – sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Eine Unterzuckerung kann sehr schwerwiegend sein.
- Wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu stark abfällt, können Sie bewusstlos werden.
- Ein stark erniedrigter Blutzuckerspiegel kann Hirnschäden verursachen und lebensbedrohlich sein.

Versuchen Sie sofort, Ihren Blutzuckerspiegel zu erhöhen, wenn bei Ihnen Anzeichen einer Unterzuckerung auftreten (siehe Hinweise unter „Zu niedriger Blutzucker (Hypoglykämie)“ am Ende dieser Packungsbeilage).

- **Schädigung der Netzhaut der Augen (Komplikationen bei diabetischer Retinopathie), die Sehstörungen verursachen können** – häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)
Informieren Sie Ihren Arzt, wenn während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Augenprobleme, wie z. B. Veränderungen des Sehvermögens, auftreten.
- **Hautveränderungen an der Injektionsstelle (Lipodystrophie, kutane Amyloidose)** – selten (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

Wenn Sie dieses Arzneimittel zu oft an derselben Stelle injizieren:

- kann die Haut eindellen oder dicker werden.
- Knoten unter der Haut können auch durch die Ansammlung eines Eiweißes namens Amyloid verursacht werden.

Dieses Arzneimittel wirkt möglicherweise nicht richtig, wenn Sie in einen Bereich mit Knoten, Vertiefungen oder Verdickungen injizieren. Wechseln Sie die Injektionsstelle bei jeder Injektion; dies kann helfen, diesen Hautreaktionen vorzubeugen.

- **Schwere allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen)** – selten (können bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)
Sie müssen unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch nehmen und umgehend Ihren Arzt informieren, wenn Sie Symptome wie z. B. Atembeschwerden, Anschwellen des Gesichts, der Lippen, Zunge und/oder des Rachens mit Schluckbeschwerden und beschleunigten Herzschlag bekommen.

Sonstige Nebenwirkungen

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit
- Durchfall

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Überempfindlichkeitsreaktionen wie Ausschlag oder Juckreiz
- verminderter Appetit
- Kopfschmerzen
- Schwindelgefühl
- schneller Herzschlag
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- aufgeblähter Bauch
- Verstopfung
- Verdauungsstörung (Dyspepsie)
- Magenschleimhautentzündung (Gastritis)
- Sodbrennen („gastroösophageale Refluxkrankheit“)
- Aufstoßen
- Blähungen (Flatulenz)
- Müdigkeit
- Erhöhung von Pankreasenzymen

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Veränderung des Geschmacksempfindens (Dysgeusie)
- Entzündete Bauchspeicheldrüse (akute Pankreatitis)
- verzögerte Magenentleerung
- Gallensteine (Cholelithiasis)
- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Schwellungen, insbesondere der Knöchel und Füße aufgrund von Flüssigkeitseinlagerungen (periphere Ödeme)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Darmverschluss
- Schwellung des Gesichts, der Lippen, Zunge und/oder Rachen mit Schluckbeschwerden (Angioödem)

Meldung von Nebenwirkungen

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

5. Wie ist Kyinsu aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Vor Anbruch

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

Nicht einfrieren. Vom Kühlelement fernhalten.

Die Kappe auf dem Pen aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Anbruch oder bei Verwendung als Ersatz

Sie können den Kyinsu Fertigpen bei Raumtemperatur (unter 30 °C) oder im Kühlschrank (2 °C - 8 °C) für bis zu:

- 6 Wochen (Fertigpen mit 0,43 ml)
oder
- 8 Wochen (Fertigpens mit 1 ml und 1,5 ml) aufbewahren.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn Sie bemerken, dass die Lösung nicht klar und farblos oder nahezu farblos ist.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn es eingefroren war.

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

Dieses Arzneimittel ist nur für die Anwendung durch eine Person bestimmt.

Vor der Injektion muss immer eine neue Nadel aufgesetzt werden.

Die Nadeln dürfen nicht wiederverwendet werden. Die Nadeln müssen sofort nach der Verwendung entsorgt werden.

Im Falle einer verstopften Nadel müssen Sie die Anweisungen in der Bedienungsanleitung am Ende dieser Gebrauchsinformation befolgen.

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Kyinsu enthält

- Die Wirkstoffe sind Insulin icodec und Semaglutid. Jeder ml Lösung enthält 700 Einheiten Insulin icodec und 2 mg Semaglutid.
 - Kyinsu (700 Einheiten + 2 mg)/ml (0,43 ml) enthält 300 Einheiten Insulin icodec und 0,86 mg Semaglutid.
 - Kyinsu (700 Einheiten + 2 mg)/ml (1 ml) enthält 700 Einheiten Insulin icodec und 2 mg Semaglutid.
 - Kyinsu (700 Einheiten + 2 mg)/ml (1,5 ml) enthält 1 050 Einheiten Insulin icodec und 3 mg Semaglutid.
- Die sonstigen Bestandteile sind Zinkacetat, Glycerol (E 422), Phenol, Metacresol, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Werts) (E 524), Salzsäure (zur Einstellung des pH-Werts) (E 507) sowie Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2 Kyinsu enthält Natrium).

Wie Kyinsu aussieht und Inhalt der Packung

Kyinsu ist eine klare, farblose oder nahezu farblose Injektionslösung in einem Fertigpen.

Der Fertigpen ist für die Verwendung mit 30G, 31G und 32G Einwegnadeln bis zu einer Länge von 8mm vorgesehen.

Die äußere Umhüllung ist rosa mit einem blauen Feld, auf dem die Stärke der Formulierung angegeben ist. Der Pen ist grün, das Penetikett rosa mit einem blauen Feld, auf dem die Stärke der Formulierung hervorgehoben ist.

Packungsgrößen

- Packungsgröße von 1 Fertigpen zu 0,43 ml (ohne Nadeln).
- Packungsgröße von 1 Fertigpen zu 0,43 ml (mit 6 NovoFine Plus Einwegnadeln).
- Packungsgröße von 1 Fertigpen zu 1 ml (ohne Nadeln).
- Packungsgröße von 1 Fertigpen zu 1 ml (mit 9 NovoFine Plus Einwegnadeln).
- Packungsgröße von 1 Fertigpen zu 1,5 ml (ohne Nadeln).
- Packungsgröße von 1 Fertigpen zu 1,5 ml (mit 9 NovoFine Plus Einwegnadeln).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsvaerd
Dänemark

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

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

HYPERGLYKÄMIE UND HYPOGLYKÄMIE

Allgemeine Auswirkungen einer Diabetesbehandlung

Zu niedriger Blutzucker (Hypoglykämie)

Dieser kann auftreten, wenn Sie:

- Alkohol trinken
- zu viel Insulin anwenden
- sich mehr als sonst körperlich anstrengen
- zu wenig essen oder eine Mahlzeit auslassen.

Die Warnzeichen einer Unterzuckerung können plötzlich auftreten. Dazu gehören:

- Kopfschmerzen
- Herzrasen
- Übelkeit oder starker Hunger
- kalter Schweiß oder kalte blasse Haut
- vorübergehende Sehstörungen
- Zittern, Nervosität oder Angstgefühle
- ungewöhnliche Müdigkeit, Schwäche und Schläfrigkeit
- undeutliche Aussprache, Verwirrtheit, Konzentrationsstörungen.

Was zu tun ist, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu niedrig wird:

- Nehmen Sie Traubenzucker oder eine andere stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit wie Süßigkeiten, Kekse oder Fruchtsaft zu sich (Sie sollten daher für den Notfall immer Traubenzucker oder eine stark zuckerhaltige Zwischenmahlzeit bei sich haben).
- Messen Sie nach Möglichkeit Ihren Blutzucker und ruhen Sie sich aus. Es kann sein, dass Sie Ihren Blutzucker mehrmals messen müssen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass eine Verbesserung des Blutzuckers möglicherweise nicht sofort erfolgt.
- Warten Sie, bis die Symptome der Unterzuckerung abgeklungen sind bzw. sich Ihr Blutzuckerspiegel normalisiert hat. Führen Sie Ihre Insulinbehandlung dann wie gewohnt fort.

Was andere Personen tun müssen, wenn Sie das Bewusstsein verlieren

Sagen Sie allen Menschen in Ihrem Umfeld, dass Sie Diabetes haben. Erklären Sie ihnen, was passieren könnte, wenn Ihr Blutzucker zu niedrig wird, einschließlich des Risikos, bewusstlos zu werden.

Sagen Sie ihnen, dass sie im Falle einer Bewusstlosigkeit:

- Sie in die stabile Seitenlage bringen müssen
- sofort einen Arzt verständigen müssen
- Ihnen **nichts** zu essen oder zu trinken geben dürfen, da Sie daran ersticken könnten.

Sie können das Bewusstsein schneller wiedererlangen, wenn Ihnen Glucagon verabreicht wird. Dies muss eine Person übernehmen, die mit dessen Anwendung vertraut ist.

- Wenn Ihnen Glucagon gegeben wurde, sollten Sie, sobald Sie wieder bei Bewusstsein sind, Zucker oder ein zuckerhaltiges Produkt zu sich nehmen.
- Wenn Sie nicht auf Glucagon ansprechen, müssen Sie in einem Krankenhaus behandelt werden.

Wenn eine anhaltende schwere Unterzuckerung nicht behandelt wird, kann sie zu Hirnschäden führen. Diese Schäden können vorübergehend oder lang anhaltend sein und sogar zum Tod führen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn:

- Ihr Blutzuckerspiegel so stark gesunken ist, dass Sie das Bewusstsein verloren haben
- Ihnen Glucagon verabreicht wurde
- Sie in letzter Zeit öfter einen zu niedrigen Blutzuckerspiegel hatten.

Möglicherweise müssen die Dosierung Ihrer Kyinsu Injektionen, Ihre Ernährung oder Ihre körperliche Bewegung angepasst werden.

Zu hoher Blutzucker (Hyperglykämie)

Dies kann auftreten, wenn Sie:

- Alkohol trinken
- eine Infektion oder Fieber haben
- nicht genug Kyinsu gespritzt haben
- mehr essen oder sich weniger körperlich betätigen als sonst
- dauerhaft weniger Kyinsu anwenden, als Sie benötigen
- die Anwendung von Kyinsu vergessen oder die Behandlung mit Kyinsu beenden, ohne dies mit Ihrem Arzt besprochen zu haben

Die Warnzeichen eines zu hohen Blutzuckers setzen in der Regel allmählich ein:

- Durstgefühl
- Gerötete oder trockene Haut
- Appetitlosigkeit
- Schläfrigkeit oder Müdigkeit
- Häufigeres Wasserlassen
- Mundtrockenheit oder fruchtig/süßlich (nach Aceton) riechender Atem
- Übelkeit oder Erbrechen

Diese Symptome können Anzeichen für einen sehr ernsten Zustand sein, der als Ketoazidose bezeichnet wird. Bei der Ketoazidose handelt es sich um eine Übersäuerung des Bluts, da der Körper Fett anstelle von Zucker abbaut. Wenn er nicht behandelt wird, kann dieser Zustand zu diabetischem Koma und schließlich zum Tod führen.

Was zu tun ist, wenn Ihr Blutzuckerspiegel zu hoch ansteigt:

- Messen Sie Ihren Blutzuckerspiegel.
- Untersuchen Sie Ihren Urin oder Ihr Blut auf Ketone.
- Suchen Sie sofort einen Arzt auf.

Bedienungsanleitung

Bevor Sie die Nadel und den Kyinsu Pen erstmals verwenden, **lesen Sie diese Anleitungen immer sorgfältig durch** und besprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal die korrekte Injektion von Kyinsu.

Kyinsu ist ein Einweg-Fertigpen, der eine Injektionslösung mit Insulin icodec und Semaglutid **(700 Einheiten + 2 mg)/ml** enthält.

Kyinsu wird in „**Dosisschritten**“ verabreicht.

Ihr Pen gibt Dosierungen in Abstufungen von 10 Dosisschritten ab.

Bei einer Einzelinjektion kann der Fertigpen folgende Dosen verabreichen:

- von 10 Dosisschritten, die 10 Einheiten Insulin icodec + 0,029 mg Semaglutid entsprechen
- bis zu 350 Dosisschritten, die 350 Einheiten Insulin icodec + 1 mg Semaglutid entsprechen

Nehmen Sie keinerlei Umrechnungen Ihrer Dosis vor. Die auf der Dosisanzeige angezeigte Zahl entspricht den eingestellten Dosisschritten.

Beginnen Sie immer damit, das Etikett auf Ihrem Pen zu überprüfen, um sicherzustellen, dass er Kyinsu (700 Einheiten + 2 mg)/ml enthält.

Ihr Pen ist zur Verwendung mit 30G, 31G und 32G Einwegnadeln einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen.

Einmal wöchentliche Injektion

Kyinsu Pen

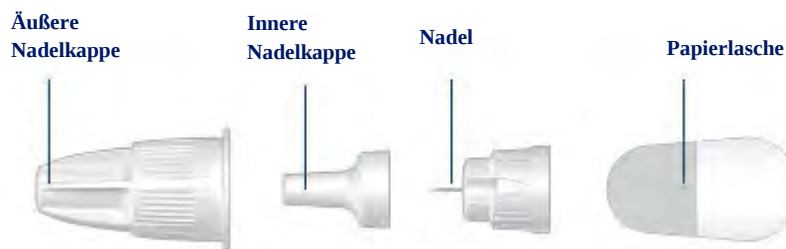
Bitte beachten Sie: Ihr Pen kann von dem in den Abbildungen dargestellten Pen-Beispiel abweichen. Diese Anweisungen gelten für alle Kyinsu Pens.



Ihre Nadeln

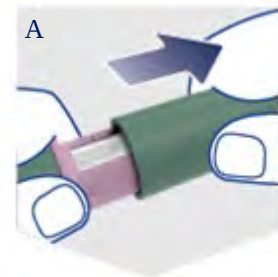
Verwenden Sie stets für jede Injektion eine neue Nadel. Kontrollieren Sie den Durchfluss wie unter „Schritt 2“ beschrieben und verwenden Sie für jede Injektion eine neue Nadel. Entfernen Sie die Nadel nach jedem Gebrauch.

NovoFine Plus Nadel (Beispiel)

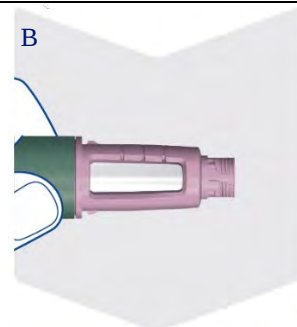


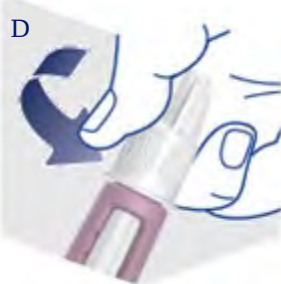
Schritt 1 Bereiten Sie Ihren Pen mit einer neuen Nadel vor

- **Überprüfen Sie die Bezeichnung und die Konzentration auf dem Etikett Ihres Pens**, um sicherzustellen, dass Ihr Pen Kyinsu (700 Einheiten + 2 mg)/ml enthält.
- **Ziehen Sie die Penkappe ab.** Siehe Abbildung A.

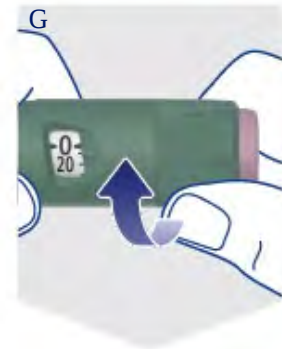


- **Überprüfen Sie immer, ob die Lösung im Pen klar und farblos oder nahezu farblos ist.**
- Schauen Sie durch das Sichtfenster. Verwenden Sie den Pen nicht, wenn die Lösung trüb aussieht oder Partikel enthält. Siehe Abbildung B.



• Verwenden Sie stets für jede Injektion eine neue Nadel. • Überprüfen Sie, ob die Papierlasche oder die äußere Nadelkappe beschädigt ist. Beschädigungen können die Sterilität beeinträchtigen. Entsorgen Sie die Nadel und verwenden Sie eine neue. • Nehmen Sie eine neue Nadel und ziehen Sie die Papierlasche ab. • Setzen Sie erst dann eine neue Nadel auf Ihren Pen auf, wenn Sie für eine neue Injektion bereit sind. Siehe Abbildung C.	
• Drücken Sie die Nadel gerade auf den Pen. Drehen Sie sie, bis sie festsitzt. Siehe Abbildung D.	
• Die Nadel ist mit zwei Kappen abgedeckt. Sie müssen beide Kappen abnehmen. Wenn Sie vergessen, beide Kappen abzunehmen, injizieren Sie kein Arzneimittel. • Ziehen Sie die äußere Nadelkappe ab und bewahren Sie sie für später auf. Sie benötigen Sie nach der Injektion, um die Nadel sicher vom Pen zu entfernen. Siehe Abbildung E. • Ziehen Sie die innere Nadelkappe ab und entsorgen Sie sie. Siehe Abbildung F. • An der Nadelspitze kann ein Tropfen der Lösung erscheinen. Dies ist normal, Sie müssen aber dennoch vor jeder Injektion den Durchfluss der Lösung kontrollieren. Siehe „Schritt 2“. • Benutzen Sie niemals eine verbogene oder beschädigte Nadel.	 
Schritt 2 Überprüfen Sie vor jeder Injektion den Durchfluss	

- **Kontrollieren Sie stets vor jeder Injektion den Durchfluss.** Damit gewährleisten Sie, dass Sie sich die volle Kyinsu Dosis injizieren.
- Drehen Sie den Dosiseinstellring im Uhrzeigersinn, bis Sie die erste Markierung (**10 Dosisschritte**) auf der Dosisanzeige sehen. Siehe Abbildung G.

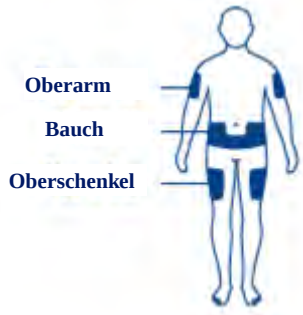


- Vergewissern Sie sich, dass die Markierung auf Höhe der Dosismarkierung erscheint. Siehe Abbildung H.



- Halten Sie den Pen mit der Nadel nach oben gerichtet.
- **Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt, bis die Dosisanzeige '0' anzeigt.** Die Ziffer '0' muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen.
- **Ein Tropfen der Lösung sollte an der Nadelspitze erscheinen.** Dieser Tropfen zeigt an, dass Ihr Pen einsatzbereit ist. Siehe Abbildung I.
- **Wenn kein Tropfen erscheint, überprüfen Sie den Durchfluss erneut.** Dies sollte insgesamt nur sechsmal erfolgen.
- **Wenn immer noch kein Tropfen erscheint,** könnte die Nadel verstopft sein. Wechseln Sie die Nadel wie in „Schritt 5“ und „Schritt 1“ beschrieben.
- Kontrollieren Sie anschließend den Durchfluss erneut.
- **Verwenden Sie den Pen nicht,** wenn nach wie vor kein Tropfen der Lösung erscheint.



Schritt 3 Stellen Sie Ihre Dosis ein	
• Überprüfen Sie, ob die Dosismarkierung auf -0- eingestellt ist. Siehe Abbildung J. • Drehen Sie den Dosiseinstellring, um die benötigte Dosis auszuwählen, so wie das medizinische Fachpersonal oder Ihr Arzt es Ihnen gezeigt hat. Die Dosisanzeige zeigt die eingestellten Dosisschritte an. • Die auf der Dosisanzeige angezeigten Zahlen ermöglichen Ihnen die Einstellung Ihrer Dosis.	
• Ihr Pen gibt Dosen in Abstufungen von 10 Dosisschritten ab. Das bedeutet, dass die Dosis jeweils um 10 Dosisschritte erhöht werden kann. • Möglicherweise hören Sie jedes Mal, wenn Sie den Dosiseinstellring drehen, ein Klicken. Stellen Sie die Dosis nicht ein, indem Sie zählen, wie oft es klickt. • Wenn Sie eine falsche Dosis eingestellt haben, können Sie sie durch Vorwärts- oder Rückwärtsdrehen des Dosiseinstellrings korrigieren.	
• Wenn Ihre Dosis auf Höhe der Dosismarkierung erscheint, haben Sie Ihre Dosis ausgewählt. Stellen Sie sicher, dass Sie die benötigte Dosis auswählen. • Die Bilder zeigen verschiedene Beispiele, wie Sie Ihre Dosis richtig einstellen können. Siehe Abbildung K. • Wenn die Dosisanzeige während der Einstellung stoppt, bevor die verschriebene Dosis erreicht ist, lesen Sie den Abschnitt „Haben Sie genug Arzneimittel?“ weiter unten in dieser Bedienungsanleitung.	
Wählen Sie Ihre Injektionsstelle • Wählen Sie eine Injektionsstelle am Bauch (halten Sie einen Abstand von 5 cm zum Bauchnabel), am Oberschenkel oder am Oberarm. • Sie können die Injektion jede Woche in die gleiche Körperregion verabreichen, aber achten Sie darauf, dass es nicht die gleiche Stelle ist wie beim letzten Mal.	

Schritt 4 Injizieren Sie Ihre Dosis

- **Führen Sie die Nadel über die gesamte Länge in die Haut ein.** Siehe Abbildung L.
- **Vergewissern Sie sich, dass Sie die Dosisanzeige sehen können. Bedecken Sie die Dosisanzeige nicht mit den Fingern und berühren Sie sie nicht.** Dies könnte die Injektion stoppen.



- **Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt, bis die Dosisanzeige $\cdot 0 \cdot$ anzeigt.**
- **Drücken Sie, während sich die Nadel in Ihrer Haut befindet, weiter auf den Injektionsknopf und zählen Sie langsam bis 6.** Die Ziffer $\cdot 0 \cdot$ muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen. Siehe Abbildung M. Sie hören oder fühlen möglicherweise ein Klicken, wenn die Dosisanzeige wieder auf $\cdot 0 \cdot$ zurückgeht.



- **Ziehen Sie die Nadel aus Ihrer Haut** und lassen Sie den Injektionsknopf los. Siehe Abbildung N.
- Wenn die Nadel früher herausgezogen wird, kann Lösung aus der Nadelspitze austreten und es wird nicht die volle Dosis injiziert.
- Wenn an der Injektionsstelle Blut austritt, drücken Sie leicht auf die Stelle, um die Blutung zu stoppen.
- Eventuell ist nach der Injektion ein Tropfen Lösung an der Nadelspitze zu sehen. Das ist normal und hat keine Auswirkungen auf Ihre Dosis.



Schritt 5 Nach Ihrer Injektion

- **Führen Sie die Nadelspitze auf einer flachen Unterlage vorsichtig in die äußere Nadelkappe ein, ohne die Nadel oder die äußere Nadelkappe zu berühren.** Siehe Abbildung O.
- **Sobald die Nadel bedeckt ist, drücken Sie die äußere Nadelkappe vorsichtig fest.** Wenn die Nadel nicht mit der äußeren Nadelkappe bedeckt wird, kann es zu Nadelstichverletzungen kommen.



- **Schrauben Sie die Nadel ab** und entsorgen Sie sie ordnungsgemäß, wie Sie Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal angewiesen hat bzw. wie es von den nationalen Behörden vorgeschrieben ist. Siehe Abbildung P.
- **Versuchen Sie niemals, die innere Nadelkappe wieder auf die Nadel aufzusetzen.** Sie könnten sich mit der Nadel stechen.
- **Entfernen und entsorgen Sie die Nadel immer unmittelbar nach jeder Injektion, um verstopfte Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen und eine ungenaue Dosierung zu vermeiden.**
- **Bewahren Sie Ihren Pen niemals mit aufgesteckter Nadel auf.**



- **Setzen Sie die Penkappe** nach jedem Gebrauch wieder **auf** den Pen, um die Lösung vor Licht zu schützen. Siehe Abbildung Q.
- Sobald der Pen leer ist, entsorgen Sie ihn ohne Nadel, wie Sie von Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal angewiesen wurden bzw. wie es die nationalen Behörden vorschreiben.
- Die Packungsbeilage und der leere Karton können im Haushaltsabfall entsorgt werden.



Haben Sie genug Arzneimittel?

- **Wenn die Dosisanzeige während der Einstellung stoppt, bevor Ihre verordnete Dosis erreicht ist,** enthält Ihr Pen nicht mehr genug Arzneimittel für eine vollständige Dosis. Die in der Dosisanzeige erscheinende Zahl ist die Menge an Arzneimittel, die noch in Ihrem Pen enthalten ist.
- **Wenn Sie mehr Arzneimittel benötigen als in Ihrem Pen noch enthalten ist,** können Sie die Dosis auf zwei Pens aufteilen. Vergewissern Sie sich bei der Aufteilung der Dosis, dass Sie die Teildosen richtig berechnet haben. Wenn Sie sich nicht sicher sind, entsorgen Sie den gebrauchten Pen und injizieren Sie die volle Dosis mit einem neuen Pen.
- **Wenn Sie die Dosis falsch aufteilen, injizieren Sie zu wenig oder zu viel Arzneimittel, was einen zu hohen oder zu niedrigen Blutzuckerspiegel zur Folge haben kann.**

Beispiel:
100 Dosisschritte
benötigt,
Dosisanzeige stoppt
bei 70 Dosisschritten.



Wichtige Informationen

- **Die Nadeln sind nur für den Einmalgebrauch vorgesehen. Verwenden Sie Ihre Nadeln niemals ein zweites Mal,** da dies zu verstopften Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen, Auslaufen des Arzneimittels und ungenauer Dosierung führen kann.
- **Behandeln Sie Ihren Pen mit Vorsicht. Grobe Behandlung oder Fehlgebrauch kann eine ungenaue Dosierung zur Folge haben, was unter Umständen einen zu hohen oder zu niedrigen Blutzuckerspiegel zur Folge haben kann.**
- **Betreuungspersonen müssen sehr vorsichtig im Umgang mit den Nadeln sein, um Verletzungen durch versehentliche Nadelstiche und Infektionen zu vermeiden.**
- **Verwenden Sie diesen Pen nicht ohne Hilfe, wenn Sie blind sind oder schlecht sehen und diese Anweisungen nicht befolgen können.** Lassen Sie sich von einer Person mit gutem Sehvermögen, die bezüglich der Anwendung des Kyinsu Pens geschult ist, helfen.
- **Bewahren Sie Ihren Pen und die Nadeln stets unzugänglich für Dritte, insbesondere Kinder, auf.**
- **Injizieren Sie Kyinsu einmal wöchentlich. Wenn Sie Kyinsu nicht wie verordnet anwenden, kann dies einen zu hohen oder zu niedrigen Blutzuckerspiegel zur Folge haben.**
- **Wenn Sie mehr als ein Medikament zur Injektion anwenden, ist es sehr wichtig, dass Sie vor der Anwendung den Namen und die Konzentration auf dem Etikett Ihres Pens überprüfen.**
- **Teilen Sie Ihren Pen oder Ihre Nadeln niemals mit anderen Menschen.**

Die Pflege Ihres Pens

- **Frieren Sie Kyinsu nicht ein. Einmal eingefrorenes Kyinsu darf nicht mehr angewendet werden. Entsorgen Sie den Pen.**
- **Lassen Sie den Pen nicht fallen** und vermeiden Sie Stöße gegen harte Oberflächen.
- **Setzen Sie Kyinsu keinem direkten Sonnenlicht aus.**
- **Halten Sie Kyinsu von Hitze, Mikrowellen und Licht fern.**
- **Versuchen Sie nicht, Ihren Pen zu reparieren oder auseinanderzunehmen.**
- **Bringen Sie den Pen nicht mit Staub, Schmutz oder Flüssigkeiten in Berührung.**
- **Der Pen darf nicht abgespült, in Flüssigkeit eingeweicht oder mit einem Schmiermittel behandelt werden.** Sie können ihn mit einem milden Reinigungsmittel auf einem feuchten Tuch reinigen.
- **Lesen Sie die Aufbewahrungsbedingungen für Ihren Pen auf der Rückseite dieser Packungsbeilage.**