

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml solución inyectable en pluma precargada

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

1 ml de solución contiene 700 unidades de insulina icodec* y 2 mg de semaglutida*.

Cada pluma precargada contiene 300 unidades de insulina icodec y 0,86 mg de semaglutida en 0,43 ml de solución.

Cada pluma precargada contiene 700 unidades de insulina icodec y 2 mg de semaglutida en 1 ml de solución.

Cada pluma precargada contiene 1 050 unidades de insulina icodec y 3 mg de semaglutida en 1,5 ml de solución.

10 unidades de dosis contienen 10 unidades de insulina icodec y 0,029 mg de semaglutida.

*Producida en *Saccharomyces cerevisiae* mediante tecnología de ADN recombinante.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable en pluma precargada (FlexTouch).

Solución isotónica, transparente, incolora o casi incolora con un pH de aproximadamente 7,4.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Kyinsu está indicado para el tratamiento de adultos con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada con insulina basal o agonistas del receptor del péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1) como complemento a la dieta y al ejercicio, además de los medicamentos antidiabéticos orales. Para consultar los resultados de los estudios con respecto a las combinaciones, los efectos sobre el control glucémico, y las poblaciones estudiadas, ver secciones 4.4, 4.5 y 5.1.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Kyinsu se administra una vez a la semana por vía subcutánea.

Kyinsu está diseñado para administrarse el mismo día de la semana. Kyinsu se puede administrar a cualquier hora del día.

Kyinsu se administra como unidades de dosis.

Diez (10) unidades de dosis contienen 10 unidades de insulina icodec y 0,029 mg de semaglutida. El contador de dosis de la pluma muestra el número de unidades de dosis.

La dosis semanal máxima recomendada es de 350 unidades de dosis, es decir, 350 unidades de insulina icodec y 1 mg de semaglutida.

La dosis de Kyinsu debe ajustarse de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico mediante el ajuste de la dosis en función de los niveles de glucosa plasmática en ayunas autocontrolados.

Dada la larga semivida de Kyinsu, no se recomienda ajustar la dosis durante una enfermedad aguda ni si los pacientes realizan cambios de corta duración en el nivel de actividad física o en la dieta habitual. En estas situaciones, se debe indicar a los pacientes que consulten a su profesional sanitario para obtener más información sobre otros ajustes aplicables, p. ej., ingesta de glucosa o cambios en otros medicamentos hipoglucemiantes.

Inicio de Kyinsu

El tratamiento con insulina basal o con un agonista del receptor de GLP-1 se debe interrumpir antes del inicio de Kyinsu. La dosis inicial recomendada de Kyinsu es de 40 unidades de dosis (40 unidades de insulina icodec y 0,114 mg de semaglutida), seguida de ajustes individuales de la dosis una vez a la semana. Se recomienda un control glucémico frecuente durante el cambio y las semanas siguientes.

Cuando se añada Kyinsu a un tratamiento con sulfonilurea, se deberá considerar la interrupción o la reducción de la dosis de la sulfonilurea.

Cambio desde una insulina basal diaria o un agonista del receptor de GLP-1 diario

Al cambiar desde una insulina basal diaria o un agonista del receptor de GLP-1 diario, el tratamiento con Kyinsu se debe iniciar al día siguiente de la última dosis administrada de la pauta diaria anterior (ver sección 4.4).

Al cambiar desde una insulina basal diaria a Kyinsu, se puede considerar hacer ajustes en otros productos medicinales antidiabéticos. La glucosa en sangre debe ser monitorizada estrechamente (ver sección 4.4).

Cambio desde la insulina basal administrada una vez a la semana

No hay experiencia en el cambio de una insulina basal semanal a Kyinsu. Al cambiar desde una insulina basal semanal, el momento de inicio del tratamiento con Kyinsu se debe basar en la glucosa plasmática en ayunas de cada paciente una semana después de la última dosis administrada de la insulina basal semanal.

Cambio desde el agonista del receptor de GLP-1 administrado una vez por semana

Al cambiar desde un agonista del receptor de GLP-1 semanal, el tratamiento con Kyinsu se debe iniciar una semana después de la última dosis administrada del tratamiento semanal previo con el agonista del receptor de GLP-1.

Ajuste de la dosis

La dosis de Kyinsu se debe ajustar de acuerdo con las necesidades individuales del paciente. Se recomienda optimizar el control glucémico una vez a la semana basándose en la glucosa plasmática en ayunas.

El ajuste de la dosis se debe realizar en función de los valores de glucosa plasmática en ayunas autocontrolados el día del ajuste posológico y los dos días anteriores.

Dosis olvidada

Si se olvida una dosis, esta se debe administrar lo antes posible. Si se encuentra dentro de los 3 días posteriores a la dosis olvidada, el paciente puede entonces reanudar su pauta original de administración semanal.

Si han transcurrido más de 3 días, la dosis olvidada se debe administrar lo antes posible. La pauta de administración semanal se modificará al día de la semana en el que se haya administrado la dosis olvidada. Si se desea mantener el día original de la administración semanal, el intervalo entre las dosis siguientes se puede ampliar progresivamente hasta recuperar finalmente el mismo día de administración.

Poblaciones especiales

Población de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada (ver sección 5.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia renal, se recomienda controlar la glucosa con más frecuencia.

No se recomienda el uso de Kyinsu en pacientes con enfermedad renal terminal debido a la limitación de datos con el monocomponente semaglutida (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática (ver sección 5.2). En los pacientes con insuficiencia hepática, se recomienda controlar la glucosa con más frecuencia.

La experiencia relativa al uso de Kyinsu en pacientes con insuficiencia hepática grave es limitada. Se debe extremar la precaución al tratar a estos pacientes con Kyinsu.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Kyinsu en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Solo por vía subcutánea.

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

Kyinsu no se debe administrar por vía intramuscular, ya que puede alterar la absorción.

Kyinsu no se debe utilizar en bombas de perfusión de insulina.

Kyinsu no se debe extraer del cartucho de la pluma precargada con una jeringa (ver sección 4.4).

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

Se debe indicar a los pacientes que usen siempre una aguja nueva. La reutilización de agujas de la pluma aumenta el riesgo de bloqueo de las agujas, lo que puede dar lugar a una dosis insuficiente. En caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que se adjuntan al prospecto (ver sección 6.6).

Kyinsu está disponible en pluma precargada.

El contador de dosis muestra el número de unidades de dosis de Kyinsu que se van a inyectar.

No es necesario volver a calcular la dosis.

Las plumas precargadas de Kyinsu pueden proporcionar las siguientes dosis:

- La pluma precargada de 0,43 ml administra entre 10 y 300 unidades de dosis en una inyección en incrementos de 10 unidades de dosis.
- La pluma precargada de 1 ml administra entre 10 y 350 unidades de dosis en una inyección en incrementos de 10 unidades de dosis.
- La pluma precargada de 1,5 ml administra entre 10 y 350 unidades de dosis en una inyección en incrementos de 10 unidades de dosis.

Para más información antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

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

General

No se debe utilizar Kyinsu en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o para el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

No hay experiencia terapéutica en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva de clase IV según la Asociación de Cardiología de Nueva York (NYHA, por sus siglas en inglés).

Hipoglucemia

Se puede producir hipoglucemia si la dosis de Kyinsu es mayor a la necesaria (ver secciones 4.5, 4.8 y 4.9).

La omisión de una comida o el ejercicio físico intenso e imprevisto pueden producir hipoglucemia.

Una hipoglucemia grave puede provocar estado de inconsciencia y/o convulsiones y dar lugar a un deterioro de la función cerebral temporal o permanente o incluso la muerte.

Los síntomas de hipoglucemia por lo general aparecen de forma repentina. Pueden incluir sudores fríos, piel fría y pálida, fatiga, nerviosismo o temblor, ansiedad, cansancio o debilidad inusuales, confusión, dificultad para concentrarse, somnolencia, apetito excesivo, alteraciones de la visión, dolor de cabeza, náuseas y palpitaciones.

Los pacientes cuyo control glucémico ha mejorado en gran medida (p. ej., con un tratamiento intensivo) pueden experimentar un cambio en sus síntomas habituales de aviso de hipoglucemia y deben ser advertidos de esta posibilidad. Los síntomas habituales de aviso de hipoglucemia pueden desaparecer en los pacientes con diabetes de larga duración.

Los factores que aumentan la susceptibilidad a la hipoglucemia requieren un control especialmente estricto. Estos incluyen cambios en la actividad física, cambios en la dieta o saltarse comidas, consumo de alcohol, tratamiento concomitante con otros determinados medicamentos (ver sección 4.5), enfermedad, mejora de la sensibilidad a la insulina (p. ej., mediante la eliminación de factores de estrés o el cambio de peso), cambio en la zona de inyección y ciertos trastornos endocrinos no compensados.

El efecto prolongado de las insulinas basales puede retrasar la recuperación de la hipoglucemia. Tras la aparición de un episodio hipoglucémico, se recomienda al paciente que se mida estrechamente la glucosa en sangre hasta la recuperación.

Reacciones adversas gastrointestinales

El uso de agonistas del receptor de GLP-1, como la semaglutida, un monocomponente de Kyinsu, se puede asociar a reacciones adversas gastrointestinales (ver sección 4.8). Esto se debe tener en cuenta al tratar a pacientes con la función renal alterada, puesto que las náuseas, los vómitos y la diarrea pueden causar deshidratación que podría producir a su vez un deterioro de la función renal. Se debe advertir a los pacientes de que existe un riesgo potencial de deshidratación relacionado con las reacciones adversas gastrointestinales y de que tomen precauciones para evitar la pérdida de líquidos.

Aspiración asociada a anestesia general o sedación profunda

Se han notificado casos de aspiración pulmonar en pacientes que recibían agonistas del receptor de GLP-1 sometidos a anestesia general o sedación profunda. Por lo tanto, debe considerarse el aumento del riesgo de contenido gástrico residual debido al vaciado gástrico tardío (ver sección 4.8) antes de realizar procedimientos con anestesia general o sedación profunda.

Hiperglucemia

La incidencia de episodios de hiperglucemia aumentó con Kyinsu en comparación con la insulina glargina combinada con insulina aspart (4,1 % frente a 1,2 %) y con la insulina icodec (4,2 % frente a 2,6 %), respectivamente. En el caso de Kyinsu, la mayoría de los episodios de hiperglucemia se notificaron durante las primeras 12 semanas de tratamiento. En los pacientes tratados previamente con dosis diarias más altas de insulina basal antes del estudio (≥ 40 U) y que presentaban valores iniciales más altos de hemoglobina A_{1c} glucosilada (HbA_{1c}) ($\geq 8,5$ %), la glucosa plasmática en ayunas se incrementó hasta 3 mmol/l en las dos primeras semanas después de iniciar el tratamiento con Kyinsu, después de lo cual estos valores comenzaron a disminuir hasta volver a los valores iniciales en la semana 7-9, y alcanzaron el objetivo glucémico ($< 7,2$ mmol/l) en la semana 14-17. Durante el inicio del tratamiento, se debe vigilar estrechamente el valor de glucosa en sangre del paciente. Los aumentos iniciales de la glucosa plasmática en ayunas se resolverán tras el ajuste continuo de la dosis (ver sección 4.2).

Una posología insuficiente y/o la interrupción de medicamentos antidiabéticos puede ocasionar hiperglucemia y potencialmente cetoacidosis diabética. Asimismo, las enfermedades concomitantes, especialmente las infecciones, pueden provocar hiperglucemia y, por tanto, aumentar la necesidad de tratamiento antidiabético.

Los primeros síntomas de hiperglucemia aparecen generalmente de forma gradual, a lo largo de un período de horas o días. Estos incluyen sed, aumento de la frecuencia de micción, náuseas, vómitos, somnolencia, piel seca y enrojecida, boca seca y pérdida de apetito, así como aliento con olor a acetona. La hiperglucemia no tratada puede dar lugar a cetoacidosis diabética, que es potencialmente mortal. Se debe considerar la administración de insulina de acción rápida en situaciones de hiperglucemia grave.

Pancreatitis aguda

Se ha observado pancreatitis aguda con el uso de agonistas del receptor de GLP-1, incluida la semaglutida (ver sección 4.8). Se debe informar a los pacientes de los síntomas característicos de la pancreatitis aguda. Ante la sospecha de pancreatitis, se debe interrumpir el tratamiento con Kyinsu y este no se debe reanudar si se confirma la pancreatitis. Se debe extremar la precaución al tratar a pacientes con antecedentes de pancreatitis.

Retinopatía diabética

En el caso de los pacientes con retinopatía diabética tratados con insulina y semaglutida, se ha observado previamente un riesgo mayor de desarrollar complicaciones de retinopatía diabética. Por tanto, es preciso controlar cuidadosamente a los pacientes con antecedentes médicos de retinopatía

diabética, y tratarlos según las guías clínicas correspondientes. La mejora rápida del control de la glucosa se ha asociado con un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética (ver sección 4.8), pero no se pueden excluir otros mecanismos. No hay experiencia con Kyinsu en pacientes con retinopatía diabética o maculopatía no controladas y potencialmente inestables, por lo que no se recomienda el uso de Kyinsu en estos pacientes.

Para los sujetos sin retinopatía diabética al inicio, ver sección 4.8

Reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones alérgicas de tipo inmediato a la insulina icodec o a la semaglutida pueden ser potencialmente mortales.

En los estudios clínicos de Kyinsu, se han notificado reacciones de hipersensibilidad en pacientes tratados con Kyinsu (ver sección 4.8).

Lipodistrofia y amiloidosis cutánea (reacciones en el lugar de la inyección)

Se debe indicar a los pacientes que roten siempre el lugar de inyección para reducir el riesgo de experimentar lipodistrofia y amiloidosis cutánea (ver sección 4.8). Inyectar insulina en lugares con estas reacciones adversas conlleva un posible riesgo de retraso de la absorción de insulina y empeoramiento del control glucémico. Se ha notificado que un cambio repentino de lugar de inyección a una zona no afectada puede provocar hipoglucemia. Se recomienda controlar la glucemia después de cambiar el lugar de inyección de una zona afectada a una no afectada y se puede considerar hacer un ajuste de la dosis de antidiabéticos.

Combinación de pioglitazona y productos de insulina

Cuando la pioglitazona se utilizó en combinación con insulina, se notificaron casos de insuficiencia cardíaca, especialmente en pacientes con factores de riesgo de aparición de insuficiencia cardíaca congestiva. Esto se debe tener en cuenta si se considera un tratamiento combinado con pioglitazona y Kyinsu. Si se utiliza esta combinación, se debe vigilar en los pacientes la aparición de signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva, aumento de peso y edema. Se debe interrumpir el tratamiento con pioglitazona ante cualquier empeoramiento de los síntomas cardíacos.

Cómo evitar errores de medicación

Se debe indicar a los pacientes que comprueben siempre la etiqueta de la pluma precargada antes de cada inyección para evitar confusiones entre Kyinsu y otros medicamentos inyectables para la diabetes.

Los pacientes deben verificar visualmente las unidades de dosis seleccionadas en el contador de dosis de la pluma precargada. Es necesario indicar a los pacientes invidentes o con visión reducida que pidan siempre ayuda a otra persona sin problemas de visión y que tenga formación en el uso de la pluma precargada.

Para evitar errores de administración y una posible sobredosis, los pacientes y profesionales sanitarios nunca deben usar una jeringa para extraer el medicamento del cartucho de la pluma precargada.

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

Cambio desde otro tratamiento inyectable para la diabetes a Kyinsu semanal

Durante el cambio desde otro tratamiento inyectable para la diabetes, se pueden producir errores de medicación, por ejemplo, en forma de sobredosis o errores de dosificación. Estos errores podrían provocar hipoglucemia, hiperglucemia o reacciones adversas gastrointestinales. Los pacientes que

cambien desde un tratamiento inyectable diario u otro tratamiento inyectable semanal para la diabetes deben recibir instrucciones para comprobar que se inyectan la dosis prescrita correcta una vez por semana. Los pacientes que no estén seguros de la dosis correcta deben consultar a su profesional sanitario para obtener más información.

Inmunogenicidad

La administración de Kyinsu puede provocar la formación de anticuerpos contra insulina icodec y/o semaglutida. En raras ocasiones, la presencia de estos anticuerpos podría requerir un ajuste de la dosis de Kyinsu para corregir una tendencia a la hiperglucemia o la hipoglucemia (ver secciones 5.1 y 5.2).

Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos sobre posibles interacciones con fármacos, alimentos o alcohol para Kyinsu. A continuación se presentan las interacciones con otros medicamentos identificadas con el uso de los monocomponentes insulina icodec y semaglutida.

Insulina icodec

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

Sustancias que pueden reducir la necesidad de insulina

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

Sustancias que pueden aumentar la necesidad de insulina

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

La octreotida y la lanreotida pueden aumentar o reducir la necesidad de insulina.

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

Los betabloqueantes pueden enmascarar los síntomas de hipoglucemia.

Semaglutida

Semaglutida puede retrasar el vaciado gástrico y podría influir potencialmente en la absorción de medicamentos administrados por vía oral de forma simultánea. Se estudió el efecto potencial de semaglutida sobre la absorción de medicamentos orales administrados de forma simultánea para 1 mg de semaglutida en la exposición en estado estacionario.

No se observaron interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con semaglutida según los medicamentos evaluados (warfarina y otros derivados cumarínicos, paracetamol, anticonceptivos orales, atorvastatina, digoxina y metformina). Por lo tanto, no es necesario ajustar la dosis cuando se administran estos medicamentos junto con semaglutida.

- Warfarina y otros derivados de la cumarina: al inicio del tratamiento con semaglutida en pacientes tratados con warfarina u otros derivados de la cumarina, se recomienda un control

frecuente de la razón internacional normalizada (INR). Semaglutida no modificó la exposición general ni la $C_{\text{máx}}$ de los enantiómeros R y S de warfarina tras la administración de una dosis única de warfarina (25 mg); asimismo, los efectos farmacodinámicos de warfarina, determinados por la razón internacional normalizada (INR, por sus siglas en inglés), no se vieron afectados de una forma clínicamente significativa. Sin embargo, se han notificado casos de descenso de la INR durante el uso concomitante de acenocumarol y semaglutida.

- Paracetamol: semaglutida retrasa la velocidad de vaciado gástrico tal como determinó la farmacocinética de paracetamol durante una prueba de comida estándar. El $AUC_{0-60 \text{ min}}$ y la $C_{\text{máx}}$ de paracetamol se redujeron en un 27 % y un 23 %, respectivamente, tras el uso concomitante de 1 mg de semaglutida. La exposición total de paracetamol ($AUC_{0-5 \text{ h}}$) no se vio afectada. No se observó ningún efecto clínicamente relevante en el paracetamol con semaglutida. No es necesario un ajuste de dosis de paracetamol cuando se administra con semaglutida.
- Anticonceptivos orales: no se prevé que semaglutida disminuya la eficacia de los anticonceptivos orales, ya que semaglutida no modificó de una forma clínicamente significativa la exposición general de etinilestradiol ni de levonorgestrel tras la administración conjunta de un medicamento anticonceptivo oral combinado (0,03 mg de etinilestradiol/0,15 mg de levonorgestrel) y semaglutida. La exposición de etinilestradiol no se vio afectada; se observó un aumento del 20 % en la exposición de levonorgestrel en estado estacionario. La $C_{\text{máx}}$ no se vio afectada en ninguno de los compuestos.
- Atorvastatina: semaglutida no modificó la exposición general de atorvastatina tras la administración de una dosis única de atorvastatina (40 mg). La $C_{\text{máx}}$ de atorvastatina se redujo en un 38 %. No obstante, se concluyó que esto no era clínicamente significativo.
- Digoxina: semaglutida no modificó la exposición general ni la $C_{\text{máx}}$ de digoxina tras la administración de una dosis única de digoxina (0,5 mg).
- Metformina: semaglutida no modificó la exposición general ni la $C_{\text{máx}}$ de metformina tras la administración de 500 mg de metformina dos veces al día durante 3,5 días.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

No hay información disponible sobre fertilidad, embarazo y lactancia para Kyinsu.

A continuación se presentan las advertencias y precauciones identificadas para los monocomponentes.

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y hasta 2 meses tras finalizar el tratamiento con Kyinsu.

Embarazo

No hay experiencia clínica con el uso de insulina icodec en mujeres embarazadas. Los estudios de reproducción en animales con insulina icodec no han revelado ningún efecto relativo a la embriotoxicidad y la teratogenicidad.

Los datos relativos al uso de semaglutida en mujeres embarazadas son limitados. Los estudios de reproducción realizados en animales con semaglutida han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Por lo tanto, debido a los hallazgos en animales para semaglutida y a la limitada experiencia clínica, no se debe utilizar Kyinsu durante el embarazo.

Se debe interrumpir el tratamiento con Kyinsu en caso de que una paciente desee quedarse embarazada o si se produce un embarazo.

Debido a la larga semivida de Kyinsu, el tratamiento se debe interrumpir al menos 2 meses antes de un embarazo planeado (ver sección 5.2).

Lactancia

Se desconoce si la insulina icodec se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas muestran que la insulina icodec se excreta en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños.

En ratas lactantes, semaglutida se excretó en la leche materna. No se puede excluir el riesgo en lactantes.

Por lo tanto, debido al hallazgo en ratas lactantes para los monocomponentes, Kyinsu no se debe utilizar durante la lactancia.

Fertilidad

Se desconoce el efecto de la insulina icodec sobre la fertilidad en seres humanos. Los estudios de reproducción en animales con insulina icodec no han revelado efectos adversos sobre la fertilidad.

Se desconoce el efecto de semaglutida sobre la fertilidad en los seres humanos. En el caso de las ratas, semaglutida no afectó a la fertilidad de los machos. En las ratas hembras, se observó un aumento de la duración del ciclo estral y una ligera disminución del número de ovulaciones en dosis asociadas con pérdida de peso corporal materno (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Kyinsu sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas es nula o insignificante.

La capacidad del paciente para concentrarse y reaccionar se puede ver afectada como resultado de la hipoglucemia o hiperglucemia o, por ejemplo, como consecuencia de una deficiencia visual. Esto puede suponer un riesgo en situaciones que precisen un estado especial de alerta, (p. ej., conducir un coche o utilizar máquinas).

Se debe advertir a los pacientes que extremen las precauciones para evitar la hipoglucemia mientras conducen. Esto es especialmente importante en los pacientes con capacidad reducida o nula para percibir los signos de advertencia de hipoglucemia o que padecen episodios frecuentes de hipoglucemia. Se debe considerar la conveniencia de conducir en estas circunstancias.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

En general, el perfil de seguridad de insulina icodec con semaglutida fue coherente con el perfil de seguridad de los monocomponentes. La hipoglucemia y las reacciones adversas gastrointestinales, incluyendo 20,1 % náuseas y 13,8% diarrea, fueron las reacciones adversas notificadas más frecuentemente durante el tratamiento con insulina icodec con semaglutida (ver la sección “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”).

Tabla de reacciones adversas

El programa de desarrollo clínico de insulina icodec con semaglutida incluyó a 1 325 pacientes tratados con insulina icodec con semaglutida de estudios clínicos en fase 3a, de 52 semanas de duración cada uno.

A continuación se presentan las reacciones adversas asociadas a insulina icodec con semaglutida obtenidas de los estudios clínicos. Las reacciones adversas se codifican con términos preferentes según

la clasificación por órganos y sistemas (SOC, por sus siglas en inglés) del diccionario MedDRA y se presentan por frecuencia en función de los estudios clínicos de fase 3a. La frecuencia de las reacciones adversas se expresa según las categorías siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1\,000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1\,000$); muy raras ($< 1/10\,000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se presentan por orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1 Reacciones adversas

Clasificación por órganos y sistemas MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad ¹		Reacción anafiláctica ⁷	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hipoglucemia	Disminución del apetito			
Trastornos del sistema nervioso		Dolor de cabeza Mareo	Disgeusia		
Trastornos oculares		Complicaciones de la retinopatía diabética ²			
Trastornos cardíacos		Aumento de la frecuencia cardíaca ³			
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea	Vómitos Dolor abdominal ⁴ Distensión abdominal Estreñimiento Dispepsia Gastritis Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) Eructos Flatulencia	Pancreatitis aguda Retraso del vaciado gástrico ⁷		Obstrucción intestinal ⁸
Trastornos hepatobiliares			Colelitiasis		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Lipodistrofia Amiloidosis cutánea	Angioedema ⁸
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		Fatiga	Reacción en el lugar de la inyección ⁵ Edema periférico ⁶		
Exploraciones complementarias		Aumento de la lipasa ⁷ Aumento de la amilasa ⁷			

¹Término agrupado que abarca las reacciones adversas relacionadas con reacciones de hipersensibilidad, como la erupción cutánea.

²Término agrupado que abarca las reacciones adversas relacionadas con la retinopatía diabética.

³Término agrupado que abarca las reacciones adversas relacionadas con el aumento de la frecuencia cardíaca.

⁴Término agrupado que abarca las reacciones adversas relacionadas con el dolor abdominal.

⁵Término agrupado que abarca las reacciones adversas relacionadas con las reacciones en el lugar de la inyección.

⁶Término agrupado que abarca las reacciones adversas relacionadas con el edema periférico.

⁷Reacciones adversas observadas en estudios de fase 3a con semaglutida subcutánea en monoterapia.

⁸Notificaciones de reacciones adversas posteriores a la comercialización de semaglutida subcutánea en monoterapia.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hipoglucemia

En los estudios clínicos de fase 3a con insulina icodec con semaglutida, la hipoglucemia grave se definió como una hipoglucemia asociada a deterioro cognitivo grave que requiere asistencia externa para la recuperación, y la hipoglucemia clínicamente significativa se definió como un valor de glucosa plasmática inferior a 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados previamente con insulina basal, la proporción de pacientes que notificaron episodios hipoglucémicos graves o clínicamente significativos fue del 7,1 % frente al 20,8 % (insulina icodec con semaglutida frente a insulina icodec) y del 10,0 % frente al 58,5 % (insulina icodec con semaglutida frente a pauta de insulina basal en bolo). En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados previamente con agonistas del receptor de GLP-1, la proporción de pacientes que notificaron episodios hipoglucémicos graves o clínicamente significativos fue del 3,5 % frente al 3,8 % (insulina icodec con semaglutida frente a semaglutida subcutánea).

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados previamente con insulina basal, la tasa estimada de episodios hipoglucémicos graves o clínicamente significativos por años-paciente de exposición (APE) fue de 0,153 frente a 0,68 (insulina icodec con semaglutida frente a insulina icodec) y de 0,257 frente a 2,18 (insulina icodec con semaglutida frente a pauta de insulina basal en bolo). En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados previamente con agonistas del receptor de GLP-1, la tasa estimada de episodios hipoglucémicos graves o clínicamente significativos por APE fue de 0,04 frente a 0,033 (insulina icodec con semaglutida frente a semaglutida subcutánea).

Reacciones adversas gastrointestinales

En los estudios clínicos de fase 3a se produjeron náuseas en el 20,1 %, diarrea en el 13,8 % y vómitos en el 9,1 % de los pacientes cuando se los trató con insulina icodec con semaglutida .

En los pacientes tratados previamente con agonistas del receptor de GLP-1, la proporción de pacientes que notificaron náuseas fue del 11,7 % con insulina icodec con semaglutida en comparación con el 11,5 % con semaglutida subcutánea, diarrea en el 11,1 % frente al 12,4 % y vómitos en el 5,3 % frente al 6,5 %, respectivamente. En pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados previamente con insulina basal, la proporción de pacientes que notificaron náuseas fue del 23,8 % con insulina icodec con semaglutida en comparación con el 3,9 % con insulina icodec, diarrea en el 15,8 % frente al 7,3 %, y vómitos en el 10,6 % frente al 2,6 %, respectivamente. La proporción de pacientes que notificaron náuseas fue del 21,8 % con insulina icodec con semaglutida en comparación con el 2,4 % con una pauta de insulina basal en bolo, diarrea en el 12,6 % frente al 5,5 %, y vómitos en el 10,0 % frente al 2,7 %, respectivamente.

La mayoría de los acontecimientos fueron de intensidad leve a moderada con una mediana de duración de 2-4 días y la notificación de acontecimientos disminuyó con el tiempo. Las reacciones adversas provocaron la suspensión permanente del tratamiento en el 2,5 %, interrupciones en el 1,7 % y reducción de la dosis en el 4,2 % de los pacientes.

Complicaciones de la retinopatía diabética

En un estudio clínico de 2 años de duración con semaglutida subcutánea investigó a 3297 pacientes con diabetes tipo 2, con alto riesgo cardiovascular, larga duración de la diabetes y un mal control de la glucosa en sangre. En este estudio, se produjeron eventos adjudicados de complicaciones de retinopatía diabética en más pacientes tratados con semaglutida subcutánea (3,0%) en comparación con placebo (1,8%). Esto se observó en pacientes tratados con insulina que ya presentaban retinopatía diabética. La diferencia en el tratamiento apareció de forma temprana y se mantuvo durante todo el estudio.

En los estudios clínicos de fase 3a con insulina icodec con semaglutida de 52 semanas de duración del tratamiento en los que participaron 2 637 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 de larga duración, se notificaron complicaciones de la retinopatía diabética en el 9,3 % de los participantes tratados con insulina icodec con semaglutida y en el 8,1 % de los participantes tratados con comparadores. Al inicio del estudio en los participantes sin retinopatía diabética, se observaron acontecimientos de retinopatía diabética en la semana 52 en el 5,2% del grupo tratado con insulina icodec con semaglutida y en el 3,8% del grupo comparador. La mayoría de los acontecimientos fueron leves o moderados sin signos/síntomas y se detectaron en la exploración ocular realizada al final del estudio.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Se puede producir lipodistrofia (incluidas lipohipertrofia, lipoatrofia) y amiloidosis cutánea en el lugar de inyección y retrasar la absorción local de insulina. La rotación continua del lugar de inyección en un área concreta de inyección puede ayudar a reducir o prevenir estas reacciones (ver sección 4.4).

Aumento de la frecuencia cardíaca

Se ha observado un aumento de la frecuencia cardíaca con los agonistas del receptor de GLP-1. En la población sin tratamiento previo con semaglutida en dos de los estudios de fase 3a, los cambios medios estimados del pulso con insulina icodec con semaglutida fue de 1,59 lpm (latidos por minuto) frente a -0,12 lpm (insulina icodec con semaglutida frente a insulina icodec) respectivamente y de 1,11 lpm frente a 0,67 lpm (insulina icodec con semaglutida frente a pauta de insulina basal en bolo). El estudio en fase 3a que comparó insulina icodec con semaglutida con semaglutida mostró un cambio medio estimado del pulso de -1,11 lpm para insulina icodec con semaglutida y -0,40 lpm para semaglutida.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

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

4.9 Sobredosis

Se pueden desarrollar hipoglucemia y reacciones adversas gastrointestinales si se administra al paciente más Kyinsu del necesario.

La hipoglucemia se puede desarrollar en etapas secuenciales:

- Los episodios hipoglucémicos leves se pueden tratar con la administración oral de glucosa o productos azucarados. Por tanto, se recomienda que el paciente lleve siempre encima productos azucarados.
- Los episodios hipoglucémicos graves en los que el paciente no pueda administrarse el tratamiento a sí mismo se pueden tratar con glucagón por vía intramuscular, subcutánea o intranasal administrado por una persona formada, o bien con glucosa por vía intravenosa administrada por un profesional sanitario. Se debe administrar glucosa por vía intravenosa si el

paciente no responde al glucagón en un plazo de 10 a 15 minutos. Una vez recuperada la consciencia, se recomienda la administración de carbohidratos orales al paciente a fin de prevenir una recaída.

En caso de reacciones adversas gastrointestinales, se debe iniciar un tratamiento adecuado de acuerdo con los signos y síntomas clínicos del paciente. Puede ser necesario un periodo prolongado de observación y tratamiento de los síntomas gastrointestinales, teniendo en cuenta la larga semivida de semaglutida de aproximadamente 1 semana.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos utilizados en la diabetes, insulinas y análogos para inyección, de acción prolongada.

Código ATC: A10AE57.

Mecanismo de acción

La insulina icodec/semaglutida combina dos principios activos con mecanismos de acción complementarios para mejorar el control glucémico: insulina icodec, un análogo de la insulina basal, y semaglutida, un agonista del receptor de GLP-1.

Insulina icodec

El efecto hipoglucemiante lento y constante de la insulina icodec está impulsado por la unión a la albúmina, así como por la reducción de la unión al receptor de insulina y de su eliminación. La semivida prolongada de la insulina icodec se traduce en un depósito de insulina icodec en la circulación y en el compartimento intersticial, desde el cual la insulina icodec se libera lenta y continuamente y se une específicamente al receptor de insulina. Cuando la insulina icodec se une al receptor de insulina humana produce los mismos efectos farmacológicos que la insulina humana.

La acción principal de la insulina, incluida la insulina icodec, es regular el metabolismo de la glucosa. La insulina y sus análogos reducen la glucosa en sangre mediante la activación de los receptores específicos de insulina para estimular la captación periférica de glucosa, especialmente por el músculo esquelético y la grasa, así como para inhibir la producción de glucosa hepática. La insulina también inhibe la lipólisis y la proteólisis e incrementa la síntesis de las proteínas.

Semaglutida

Semaglutida es un análogo de GLP-1 con un 94 % de similitud de secuencia con el GLP-1 humano. Semaglutida actúa como un agonista del receptor de GLP-1 que se une de forma selectiva al receptor de GLP-1 (el objetivo del GLP-1 nativo) y lo activa.

El GLP-1 es una hormona fisiológica que desempeña diversas funciones en la regulación del apetito y la glucosa, así como en el sistema cardiovascular. Los efectos sobre la glucosa y el apetito están mediados específicamente por los receptores de GLP-1 presentes en el páncreas y el cerebro.

Semaglutida reduce la glucosa en sangre de un modo dependiente de la glucosa, mediante la estimulación de la secreción de insulina y la disminución de la secreción de glucagón cuando la glucosa en sangre está elevada. Este mecanismo de disminución de la glucosa en sangre también implica un ligero retraso en el vaciado gástrico en la fase posprandial temprana. Durante la hipoglucemia, semaglutida disminuye la secreción de insulina y no afecta a la secreción de glucagón.

Semaglutida reduce el peso corporal y la masa grasa corporal mediante la reducción de la ingesta calórica, que implica una reducción general del apetito. Además, semaglutida reduce la preferencia por alimentos ricos en grasas.

Los receptores de GLP-1 también se expresan en el corazón, el sistema vascular, el sistema inmunitario y los riñones. El mecanismo de acción de semaglutida es probablemente multifactorial. Los efectos indirectos vienen indicados por el efecto beneficioso de semaglutida sobre los lípidos plasmáticos, la disminución de la presión arterial sistólica y la reducción de la inflamación en los estudios clínicos, pero es probable que también haya efectos directos implicados. En los estudios realizados en animales, semaglutida atenuó el desarrollo de aterosclerosis mediante la prevención de la progresión de la placa aórtica y la reducción de la inflamación en la placa. Los datos clínicos mostraron que semaglutida redujo la albuminuria en los pacientes con enfermedad renal.

Efectos farmacodinámicos

Insulina icodec/semaglutida

El impacto de la combinación de insulina icodec y semaglutida sobre la farmacodinámica de insulina icodec/semaglutida no se ha estudiado en un estudio de farmacología clínica

Eficacia clínica y seguridad

La seguridad y la eficacia de insulina icodec/semaglutida se evaluaron en tres estudios clínicos de fase 3 multinacionales, aleatorizados, controlados con principio activo y de grupos paralelos. En los tres estudios clínicos (COMBINE 1-3), el objetivo primario fue la evaluación del control glucémico medido por el cambio en la HbA_{1c} desde el inicio hasta la semana 52. Estos estudios se realizaron con diferentes poblaciones de pacientes con diabetes mellitus tipo 2, definidas por su tratamiento antidiabético previo. Los tratamientos comparativos consistieron en insulina icodec una vez por semana (COMBINE 1), 1 mg de semaglutida por vía subcutánea (COMBINE 2) y una pauta basal en bolo consistente en insulina glargina 100 unidades/ml e insulina aspart (COMBINE 3).

En todos los estudios clínicos de fase 3a, la dosis inicial de insulina icodec/semaglutida fue de 40 unidades de dosis (correspondientes a 40 unidades de insulina icodec y 0,114 mg de semaglutida), y las dosis se ajustaron una vez a la semana con +/- 10 unidades de dosis siguiendo una pauta de ajuste posológico (ver Tabla 2).

Tabla 2: Pauta de ajuste de la dosis de insulina icodec/semaglutida en COMBINE 1-3

Glucosa plasmática en ayunas			Ajuste de dosis
Valor que se usa	mmol/l	mg/dl	Unidades de dosis
Nivel más bajo de glucosa plasmática en ayunas	< 4,4	< 80	-10
Media de la glucosa plasmática en ayunas	4,4-7,2	80-130	0
	> 7,2	> 130	+10

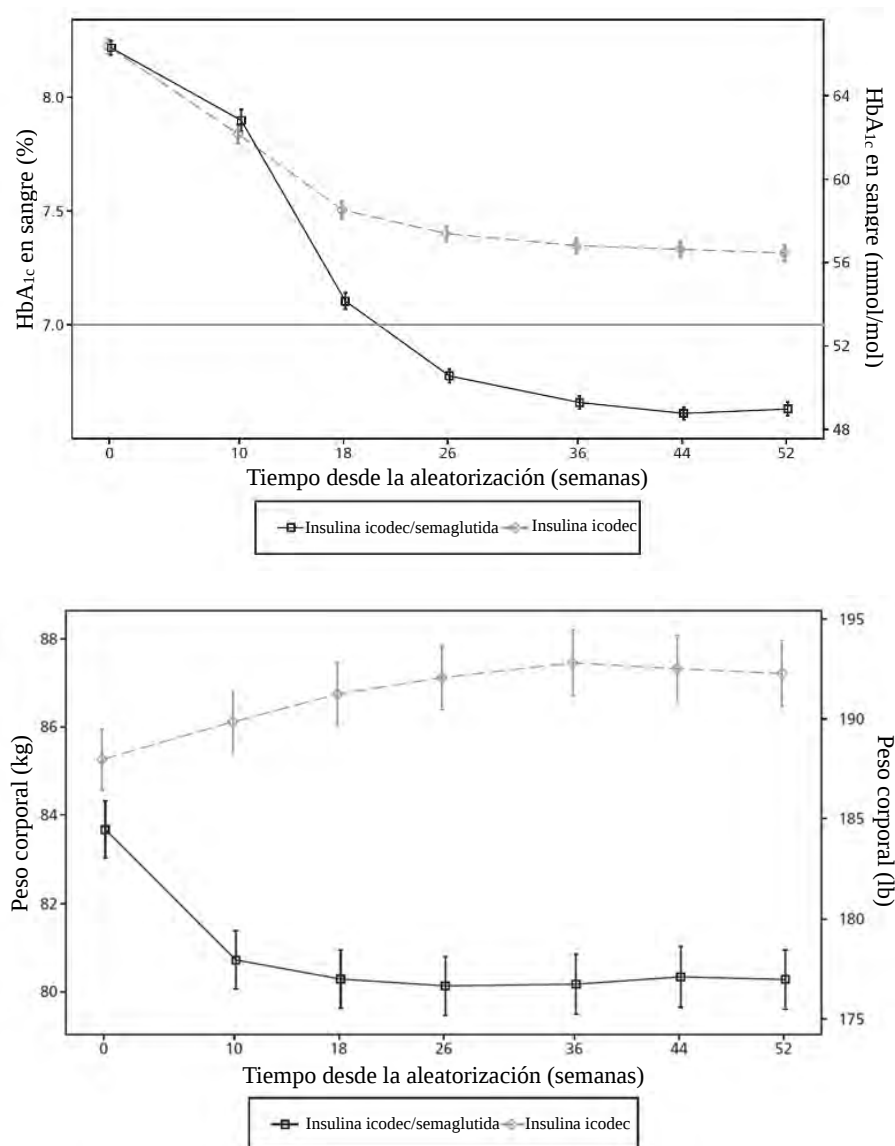
En los estudios clínicos de fase 3, el ajuste de la dosis se basó en la media de tres valores de glucosa plasmática automedida (GPAM) previos al desayuno medidos el día del ajuste posológico y los dos días anteriores.

En los estudios clínicos de fase 3 con pacientes con diabetes mellitus tipo 2 se permitió mantener el tratamiento antidiabético no insulínico actual al mismo nivel de dosis, excepto para glinidas, sulfonilureas e inhibidores de DPP-4 que fueron interrumpidos .

Cambio desde la insulina basal: insulina icodec/semaglutida en comparación con insulina icodec basal una vez por semana (estudio 4 591-COMBINE 1)

Se llevó a cabo un estudio clínico abierto y aleatorizado de 52 semanas, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada con insulina basal, que fueron aleatorizados para recibir insulina icodec/semaglutida o insulina icodec, todos ellos con (93,6 %) o sin (6,4 %) antidiabéticos orales. Al inicio, los pacientes presentaban diabetes de una duración media de 15,34 años, una HbA_{1c} media del 8,22 % y un IMC medio de 29,90 kg/m².

Los resultados clave del estudio se muestran en la figura 1 y en la tabla 3.



Media (símbolo) $\pm$ error estándar de la media (barras de error).

Figura 1 Cambio medio en la HbA_{1c} por semana de tratamiento (arriba) y en el peso corporal por semana de tratamiento (abajo) – COMBINE 1

Tabla 3 Resultados del estudio clínico abierto (52 semanas) que compara insulina icodec/semaglutida una vez por semana con insulina icodec una vez por semana en participantes con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada con insulina basal diaria – COMBINE 1

	Insulina icodec/semaglutida	Insulina icodec
N (grupo de análisis completo)	646	645
HbA _{1c} (%)		
Inicio (media)	8,22	8,22
Fin del estudio*	6,67	7,33
Cambio respecto al inicio en la semana 52*	-1,55	-0,89
Diferencia estimada [IC del 95 %]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	
Pacientes (%) que alcanzaron los objetivos de HbA _{1c}		
< 7 % sin hipoglucemia de nivel 2 o 3 y sin aumento del peso corporal	55,7	10,2
Razón de probabilidades estimada [IC del 95 %]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	
Glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/l)		
Fin del estudio*	6,92	7,06
Cambio respecto al inicio en la semana 52*	-1,68	-1,54
Diferencia estimada [IC del 95 %]	-0,14 [-0,38; 0,10] ^b	
Tiempo en el intervalo 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Semanas 48-52*	73,3	61,8
Diferencia estimada [IC del 95 %]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Peso corporal (kg)		
Inicio (media)	83,67	85,26
Cambio respecto al inicio en la semana 52*	-3,70	1,89
Diferencia estimada [IC del 95 %]	-5,59 [-6,14; -5,04] ^a	
Tasas de episodios hipoglucémicos por APE*		
Nivel 2 o nivel 3 (% de pacientes*)	7,1	20,8
Tasa de hipoglucemia	0,153	0,68
Cociente de tasas estimado [IC del 95 %]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Dosis de insulina basal semanal (U)		
Semana 50-52 (media)*	182	355
Diferencia estimada [IC del 95 %]	-172 [-190; -155] ^b	

APE = años-paciente de exposición

* Media de mínimos cuadrados (MC)

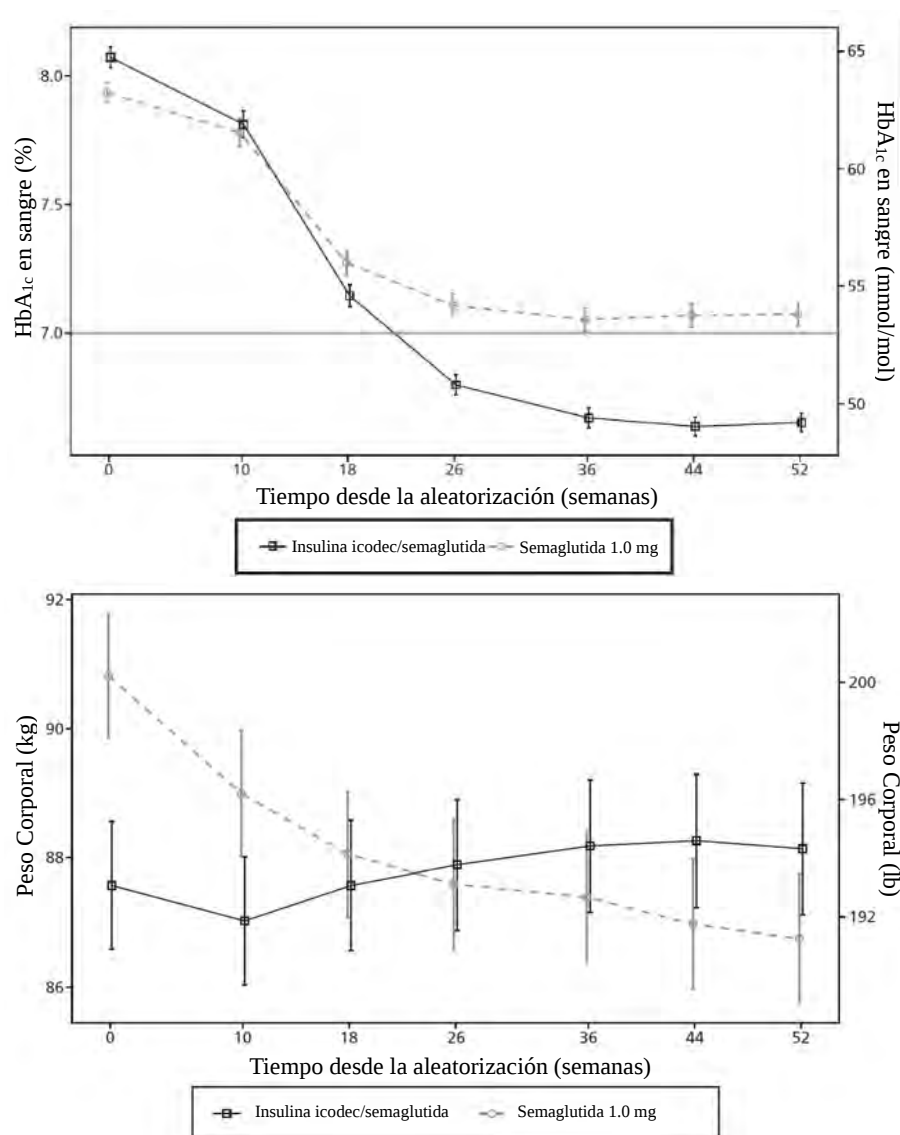
^a Controlado para multiplicidad.

^b No controlado para multiplicidad.

^c El 11,5 % corresponde aproximadamente a 166 minutos más dentro del intervalo por día.

Cambio desde el agonista del receptor de GLP-1: insulina icodec/semaglutida en comparación con el agonista del receptor de GLP-1 (estudio 4 592-COMBINE 2)

En un estudio clínico abierto y aleatorizado de 52 semanas de duración, se comparó la seguridad y eficacia de insulina icodec/semaglutida con semaglutida una vez por semana en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presentaban un control glucémico inadecuado con un agonista del receptor de GLP-1. El estudio evaluó la eficacia de ambos tratamientos con (95,6 %) o sin (4,4 %) antidiabéticos orales. Al inicio, los pacientes presentaban diabetes de una duración media de 12,64 años, una HbA_{1c} media del 8,0 % y un IMC medio de 31,11 kg/m².



Media (símbolo) $\pm$ error estándar de la media (barras de error).

Figura 2 Cambio medio en HbA_{1c} por semana de tratamiento (arriba) y peso corporal por semana de tratamiento (abajo) – COMBINE 2

Tabla 4 Resultados del estudio clínico abierto (52 semanas) que compara la insulina icodec/semaglutida una vez por semana con semaglutida una vez por semana en participantes con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada con un agonista del receptor de GLP-1 – COMBINE 2

COMBINE 2		
	Insulina icodec/semaglutida	Semaglutida 1,0 mg
N (grupo de análisis completo)	342	341
HbA _{1c} (%)		
Inicio (media)	8,07	7,93
Fin del estudio*	6,65	7,10
Cambio respecto al inicio en la semana 52*	-1,35	-0,90
Diferencia estimada [IC del 95 %]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Pacientes (%) que alcanzaron los objetivos de HbA _{1c}		
< 7 % sin hipoglucemia de nivel 2 o 3 y sin aumento del peso corporal en la semana 52*	30,2	40,5

	Insulina icodec/semaglutida	Semaglutida 1,0 mg
Razón de probabilidades estimada [IC del 95 %]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	
Glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/l)		
Fin del estudio*	6,98	8,05
Cambio con respecto al inicio*	-2,48	-1,41
Diferencia estimada [IC del 95 %]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Peso corporal (kg)		
Inicio (media)	87,58	90,82
Cambio respecto al inicio en la semana 52*	0,84	-3,70
Diferencia estimada [IC del 95 %]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
Tasas de episodios hipoglucémicos por APE*		
Nivel 2 o nivel 3 (% de pacientes*)	3,5	3,8
Tasa de hipoglucemia	0,0399	0,0334
Cociente de tasas estimado [IC del 95 %]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

APE = años-paciente de exposición.

* Media de mínimos cuadrados (MC)

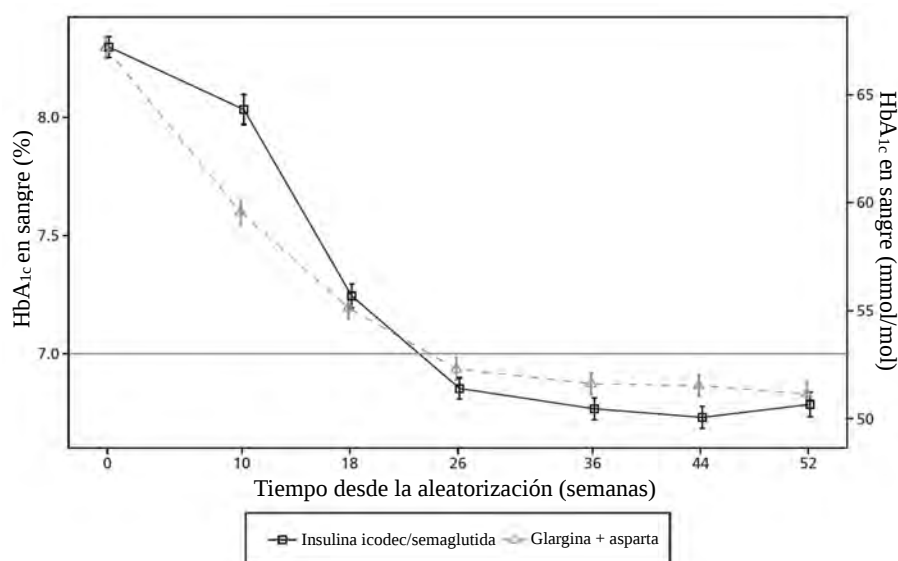
^a Controlado para multiplicidad.

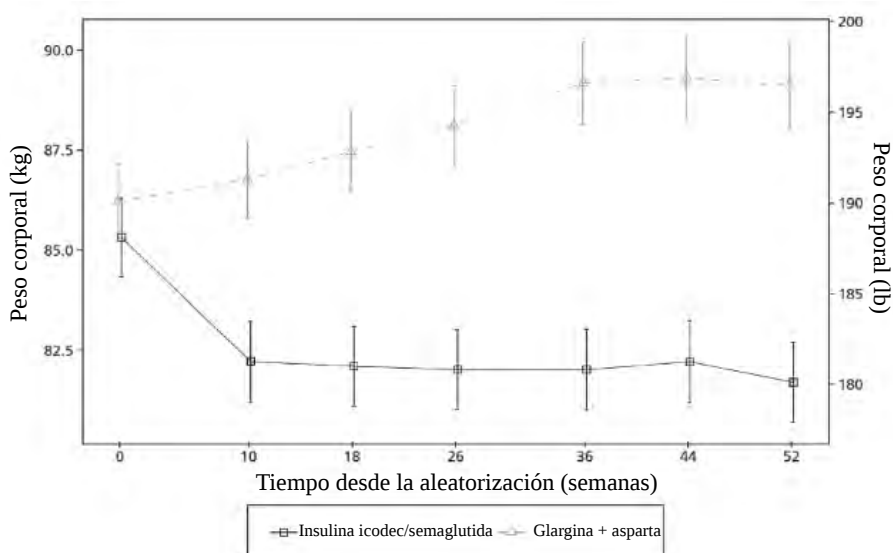
^b No controlado para multiplicidad.

Cambio desde la pauta de insulina, incluida la insulina basal: insulina icodec/semaglutida en comparación con una pauta basal en bolo (estudio 4 593-COMBINE 3)

Se llevó a cabo un estudio clínico abierto y aleatorizado 52 semanas de duración en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada con insulina basal, que fueron aleatorizados para recibir tratamiento con insulina icodec/semaglutida o insulina basal en bolo, todos ellos con (95,3 %) o sin (4,7 %) antidiabéticos orales. La pauta de insulina basal en bolo consistió en insulina basal diaria (100 unidades/ml de insulina glargina) en combinación con insulina en bolo (insulina asparta). Al inicio, los pacientes presentaban diabetes de una duración media de 14,42 años, una HbA_{1c} media del 8,30 % y un IMC medio de 30,39 kg/m².

Los resultados clave del estudio se muestran en la figura 3 y en la tabla 5.





Media (símbolo) $\pm$ error estándar de la media (barras de error).

Figura 3 Cambio medio en la HbA_{1c} por semana de tratamiento (arriba) y en el peso corporal por semana de tratamiento (abajo) – COMBINE 3

Tabla 5 Resultados del estudio clínico abierto (52 semanas) que comparó insulina icodec/semaglutida una vez por semana con insulina glargina diaria combinada con insulina aspart en participantes con diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada con insulina basal diaria – COMBINE 3

	Insulina icodec/semaglutida	Pauta de insulina basal en bolo
N (grupo de análisis completo)	340	339
HbA _{1c} (%)		
Inicio (media)	8,30	8,29
Fin del estudio*	6,83	6,89
Cambio respecto al inicio en la semana 52*	-1,47	-1,40
Diferencia estimada [IC del 95 %]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
Pacientes (%) que alcanzaron los objetivos de HbA _{1c}		
< 7 % sin hipoglucemia de nivel 2 o 3 y sin aumento del peso corporal*	50,1	5,95
Razón de probabilidades estimada [IC del 95 %]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	
Glucosa plasmática en ayunas (GPA) (mmol/l)		
Fin del estudio*	7,12	7,10
Cambio respecto al inicio en la semana 52*	-1,56	-1,58
Diferencia estimada [IC del 95 %]	0,02 [-0,34; 0,38] ^c	
Tiempo en el intervalo 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Semanas 48-52*	68,6	66,4
Diferencia estimada [IC del 95 %]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{c, d}	
Peso corporal (kg)		
Inicio (media)	85,32	86,22
Cambio respecto al inicio en la semana 52*	-3,56	3,16
Diferencia estimada [IC del 95 %]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^b	
Tasas de episodios hipoglucémicos por APE*		

	Insulina icodec/semaglutida	Pauta de insulina basal en bolo
Nivel 2 o nivel 3 (% de pacientes*)	10,0	58,5
Tasa de hipoglucemia	0,257	2,18
Cociente de tasas estimado [IC del 95 %]	0,12 [0,08; 0,17] ^b	
Dosis de insulina semanal (total) (U)		
Semana 50-52 (media)*	196	466
Diferencia estimada [IC del 95 %]	-270 [-303; -236] ^b	

APE = años-paciente de exposición.

* Media de mínimos cuadrados (MC)

^a Controlado para multiplicidad. El margen de no inferioridad es de 0,3 puntos porcentuales.

^b Controlado para multiplicidad.

^c No controlado para multiplicidad.

^d El 2,21 % corresponde aproximadamente a 31 minutos más al día en rango glucémico.

^e La dosis total semanal de insulina para el comparador incluía insulina en bolo e insulina basal.

Resultados cardiovasculares en el programa SUSTAIN (semaglutida)

No se han realizado estudios clínicos de resultados cardiovasculares con insulina icodec/semaglutida. El efecto de semaglutida, un monocomponente de insulina icodec/semaglutida, sobre los acontecimientos cardiovasculares en adultos con diabetes mellitus tipo 2 que tenían enfermedad cardiovascular (CV) establecida o estaban en riesgo de enfermedad CV, se evaluó en el estudio SUSTAIN 6 (estudio de resultados cardiovasculares con semaglutida subcutánea una vez por semana).

El estudio SUSTAIN 6 fue un estudio doble ciego controlado con placebo de 104 semanas en 3 297 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y alto riesgo cardiovascular. Estos pacientes fueron aleatorizados a 0,5 mg de semaglutida subcutánea una vez por semana, 1 mg de semaglutida subcutánea una vez por semana o placebo correspondiente, además del tratamiento estándar; a partir de entonces, se les hizo un seguimiento durante 2 años.

La población del estudio fue distribuida por edad de la siguiente forma: 1 598 pacientes (48.5%) ≥ 65 años, 321 (9.7%) ≥ 75 años, y 20 (0.6%) ≥ 85 años. Se incluyeron 2 358 pacientes con función renal normal o deterioro leve, 832 con deterioro moderado y 107 con deterioro grave o enfermedad renal terminal. El 61% eran hombres, la edad media fue de 65 años, y el IMC medio fue de 33 kg/m². La duración media de la diabetes fue de 13.9 años.

El criterio de valoración principal fue el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera aparición de un acontecimiento adverso cardiovascular importante (MACE, por sus siglas en inglés): muerte cardiovascular, infarto de miocardio no mortal o ictus no mortal (Figura 4).

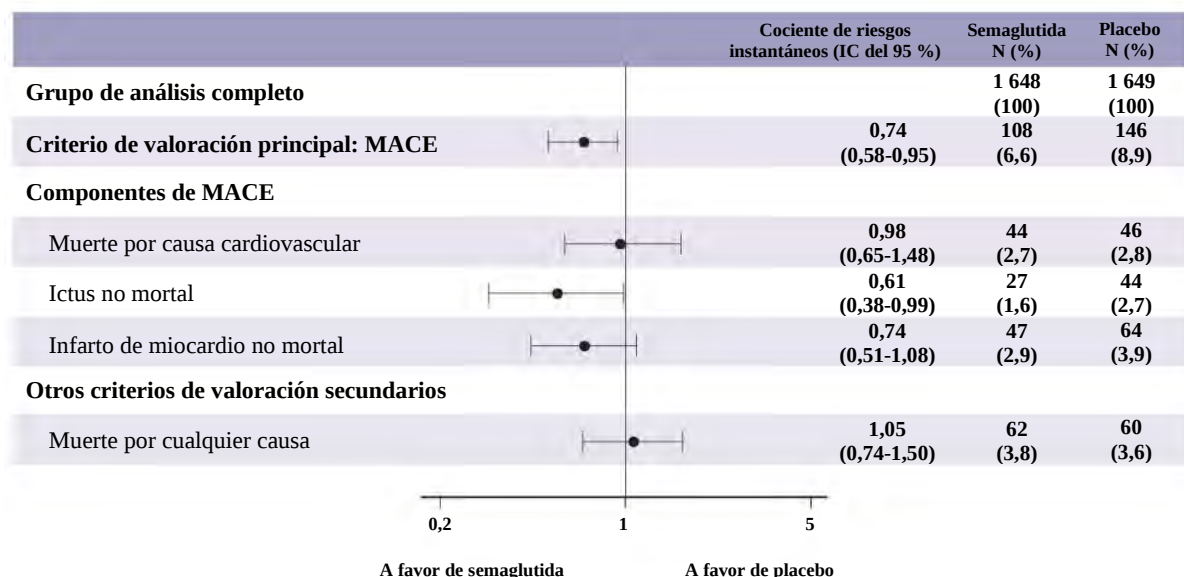


Figura 4 Diagrama de bosque: análisis del tiempo transcurrido hasta la primera aparición del criterio de valoración compuesto, sus componentes y la muerte por cualquier causa (SUSTAIN 6)

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con insulina icodec/semaglutida en todos los grupos de la población pediátrica en la diabetes mellitus tipo 2 (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

Inmunogenicidad

En pacientes con diabetes mellitus tipo 2, el tratamiento con insulina icodec/semaglutida indujo el desarrollo de anticuerpos antifármaco (AAF) contra insulina icodec y semaglutida subcutáneas. En pacientes que no habían recibido insulina previamente, el 68,2 % desarrolló anticuerpos antiinsulina icodec (COMBINE 2). En pacientes tratados previamente con insulina, el 72,5 % desarrolló anticuerpos antiinsulina icodec (COMBINE 1). La mayoría de los pacientes positivos para anticuerpos antiinsulina icodec también presentaron una reacción cruzada con la insulina humana. Los títulos de AAF alcanzaron su valor máximo pronto, después de 6-10 semanas de tratamiento, y disminuyeron a partir de entonces.

Los anticuerpos contra la insulina icodec no parecieron estar asociados a un mayor riesgo de reacciones en el lugar de la inyección, hipersensibilidad o episodios hipoglucémicos. Debido al número limitado de casos, no se pudieron extraer conclusiones firmes sobre la correlación entre el cambio en los títulos de anticuerpos con respecto al inicio y los parámetros de eficacia. Sin embargo, los hallazgos de inmunogenicidad de 26 semanas en el programa de desarrollo clínico de insulina icodec no indicaron ninguna correlación entre el cambio en los anticuerpos contra la insulina icodec y los parámetros de eficacia.

El desarrollo de anticuerpos antisemaglutida durante el tratamiento con insulina icodec/semaglutida se produjo con poca frecuencia, ya que solo el 1,4 % desarrolló anticuerpos antisemaglutida, principalmente de naturaleza transitoria. El número de casos fue demasiado bajo para permitir evaluaciones adecuadas de las asociaciones con los parámetros de eficacia y seguridad. En el programa de desarrollo clínico de semaglutida subcutánea, no se identificó ningún efecto sobre la exposición a semaglutida, la HbA_{1c} o el perfil de seguridad de semaglutida, y no se observó ninguna asociación clara con reacciones adversas relacionadas con la inmunogenicidad.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

A continuación, se reflejan las propiedades farmacocinéticas de insulina icodec/semaglutida, a menos que se indique que los datos presentados provienen de la administración de insulina icodec o semaglutida en monoterapia.

El perfil farmacocinético de insulina icodec/semaglutida es coherente con la administración una vez por semana, y la concentración en estado estacionario clínico de insulina icodec y semaglutida se alcanza después de 3-4 semanas de administración semanal.

El efecto de ADA no se considera clínicamente relevante para la farmacocinética (FC) de semaglutida o insulina icodec.

Absorción

En estudios de farmacología clínica, la exposición total (biodisponibilidad relativa) de insulina icodec y la de semaglutida no se vieron afectadas de forma clínicamente relevante cuando se administraron como insulina icodec/semaglutida en comparación con la administración separada de insulina icodec y de semaglutida.

No se observaron diferencias clínicamente relevantes en la concentración máxima estimada ni el tiempo hasta la concentración máxima de insulina icodec tras la administración de insulina icodec/semaglutida y la administración separada de insulina icodec.

La concentración máxima de semaglutida fue mayor (hasta 2 veces después de la administración de una dosis única y estimada como de 1,5 veces en estado estacionario) y el tiempo hasta la concentración máxima se produjo antes con la administración de insulina icodec/semaglutida en comparación con la administración separada de semaglutida.

Distribución

Insulina icodec y semaglutida se unen ampliamente a las proteínas plasmáticas (>99 % para ambas).

Biotransformación

La degradación de la insulina icodec es similar a la de la insulina humana; todos los metabolitos formados son inactivos.

Semaglutida se metaboliza en gran medida mediante proteólisis del esqueleto peptídico y beta-oxidación secuencial de la cadena lateral de ácido graso. Se cree que la enzima denominada endopeptidasa neutra (EPN) interviene en el metabolismo de semaglutida.

Eliminación

Insulina icodec y semaglutida tienen una semivida de eliminación de aproximadamente 1 semana después de la administración subcutánea.

En un estudio clínico que empleó una única dosis subcutánea de semaglutida radiomarcada, se determinó que las principales vías de excreción de los productos relacionados con semaglutida eran la orina y las heces; aproximadamente 2/3 de estos productos se excretaron en orina y aproximadamente 1/3 en heces. Alrededor del 3 % de la dosis se excretó en forma de semaglutida intacta en orina. En pacientes con diabetes tipo 2, el aclaramiento de semaglutida fue de 0,05 l/h aproximadamente. Con una semivida de eliminación aproximada de 1 semana, semaglutida permanecerá en la circulación durante un tiempo aproximado de 5 semanas después de la última dosis.

Linealidad/No linealidad

La exposición a insulina icodec aumenta proporcionalmente con la dosis de insulina icodec/semaglutida dentro del intervalo de dosis estudiado (40-350 U). La exposición a semaglutida aumenta más o menos proporcionalmente con la dosis de insulina icodec/semaglutida dentro del intervalo de dosis estudiado (0,1-1 mg).

Poblaciones especiales

Edad, sexo y origen étnico

La edad (22-87 años), el sexo, la raza (blanca, negra o afroamericana, china, japonesa y otras asiáticas) y el origen étnico (hispano o latino, no hispano o no latino) no tuvieron ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de insulina icodec/semaglutida basándose en los resultados de un análisis farmacocinético poblacional.

Insuficiencia renal

En general, basándose en el análisis de farmacocinética poblacional, las propiedades farmacocinéticas de insulina icodec y de semaglutida se conservan después de la administración de insulina icodec/semaglutida y no existe ninguna diferencia clínicamente relevante entre los participantes con función renal normal y los pacientes con insuficiencia renal, aunque la experiencia en pacientes con enfermedad renal terminal es limitada.

Insulina icodec

No hay diferencias en la farmacocinética de insulina icodec entre participantes sanos y pacientes con insuficiencia renal.

Semaglutida

La insuficiencia renal no tiene ningún efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de semaglutida.

Esto se demostró comparando los efectos de una dosis única de 0,5 mg de semaglutida subcutánea en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal (leve, moderada, grave o pacientes en diálisis) y en participantes con función renal normal. Los datos de los estudios clínicos de fase 3a mostraron esto mismo en participantes con diabetes mellitus tipo 2 e insuficiencia renal, aunque la experiencia en pacientes con enfermedad renal terminal fue limitada.

Insuficiencia hepática

Insulina icodec

No hay diferencias en la farmacocinética de insulina icodec entre participantes sanos y pacientes con insuficiencia hepática.

Semaglutida

La insuficiencia hepática no tiene ningún efecto en la exposición de semaglutida. La farmacocinética de semaglutida se evaluó en pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática (leve, moderada y grave) en comparación con participantes con función hepática normal en un estudio clínico de dosis única de 0,5 mg de semaglutida por vía subcutánea.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios preclínicos sobre insulina icodec/semaglutida no muestran problemas de seguridad especiales para los seres humanos según los estudios de toxicidad a dosis repetidas.

Insulina icodec

Los datos de los estudios preclínicos sobre el monocomponente insulina icodec no muestran problemas de seguridad especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas y toxicidad para la reproducción. La relación entre la potencia mitógena y la potencia metabólica de la insulina icodec es comparable a la de la insulina humana.

Semaglutida

Los datos de los estudios preclínicos del monocomponente semaglutida no muestran problemas de seguridad especiales para los seres humanos según los estudios de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad.

Los tumores no letales de células C de tiroides observados en roedores son un efecto de clase de los agonistas del receptor de GLP-1. Según los estudios de carcinogenicidad de 2 años realizados en ratas y ratones, semaglutida causó tumores de células C de tiroides a exposiciones clínicamente significativas. No se observó ningún otro tumor relacionado con el tratamiento. Los tumores de células C observados en roedores están provocados por un mecanismo específico no genotóxico mediado por el receptor de GLP-1 al que los roedores son especialmente sensibles. La relevancia en humanos se considera baja, pero no se puede excluir completamente.

En estudios de fertilidad realizados en ratas, semaglutida no afectó a la conducta de apareamiento ni a la fertilidad de los machos. En las ratas hembras, se observó un aumento de la duración del ciclo estral y una ligera disminución de los cuerpos lúteos (ovulaciones) en dosis asociadas con pérdida de peso corporal materno.

En los estudios de desarrollo embriofetal realizados en ratas, semaglutida causó embriotoxicidad por debajo de exposiciones clínicamente significativas. Semaglutida provocó disminuciones pronunciadas del peso corporal materno y reducciones en términos de supervivencia y crecimiento embrionarios. En los fetos, se observaron importantes malformaciones esqueléticas y viscerales, con afectación de huesos largos, costillas, vértebras, cola, vasos sanguíneos y ventrículos cerebrales. Las evaluaciones mecánicas realizadas indicaron que la embriotoxicidad estaba relacionada con una alteración del suministro de nutrientes al embrión a través del saco vitelino de la rata, mediada por el receptor de GLP-1. Debido a las diferencias entre especies en términos de anatomía y función del saco vitelino y a la falta de expresión del receptor de GLP-1 en el saco vitelino de primates no humanos, se considera que es improbable que este mecanismo sea relevante en humanos. Sin embargo, no se puede excluir un efecto directo de semaglutida en el feto.

En los estudios de toxicidad para el desarrollo realizados en conejos y monos cynomolgus, se observó un aumento del número de casos de interrupción de la gestación y un ligero aumento de la incidencia de anomalías fetales a exposiciones clínicamente significativas. Estos hallazgos coincidieron con una marcada pérdida de peso corporal materno de hasta el 16 %. Se desconoce si estos efectos están relacionados con la reducción de la ingesta alimentaria materna como efecto directo del GLP-1.

El crecimiento y el desarrollo posnatales se evaluaron en monos cynomolgus. Las crías fueron ligeramente más pequeñas al nacer, pero se recuperaron durante el periodo de lactancia.

En ratas jóvenes, semaglutida causó un retraso de la madurez sexual tanto en machos como en hembras. No obstante, estos retrasos no afectaron la fertilidad ni a la capacidad reproductora de ninguno de los dos sexos, ni tampoco a la capacidad de las hembras para mantener la gestación.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Acetato de zinc
Glicerol (E 422)
Fenol
Metacresol
Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio (para el ajuste del pH) (E 524)
Ácido clorhídrico (para el ajuste del pH) (E 507)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Kyinsu no se debe añadir a los fluidos de perfusión.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Periodo de validez después de la primera apertura de la pluma

Después de la primera apertura o si se lleva como repuesto, el medicamento se puede conservar durante un máximo de:

- 6 semanas (Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml solución inyectable en pluma precargada [0,43 ml]).
- 8 semanas (Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml solución inyectable en pluma precargada [1,5 ml y 1 ml]).

Conservar por debajo de 30 °C.

Se puede conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Antes de la primera apertura

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar. Mantener alejado del congelador.

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

Después de la primera apertura o cuando se lleva como repuesto

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

0,43 ml, 1 ml o 1,5 ml de solución en un cartucho (vidrio de tipo 1) con un émbolo (clorobutilo) y una hoja de caucho laminado (bromobutilo) dentro de una pluma precargada multidosis desechable de polipropileno, polioximetileno, policarbonato-acrilonitrilo butadieno estireno y acrilonitrilo butadieno estireno.

La pluma precargada está diseñada para ser utilizada con agujas desechables 30G, 31G, y 32G de hasta 8 mm de longitud.

El cuerpo de la pluma es de color verde, mientras que la etiqueta de la pluma es rosa, con un recuadro azul que resalta la concentración de la formulación. El envase exterior es de color rosa con la concentración de la formulación indicada en un recuadro de color azul.

Tamaños de envases

Kyinsu pluma precargada contiene 300 unidades de insulina icodec y 0,86 mg de semaglutida en 0,43 ml de solución

- 1 pluma precargada sin agujas.
- 1 pluma precargada con 6 agujas desechables NovoFine Plus.

Kyinsu pluma precargada contiene 700 unidades de insulina icodec y 2 mg de semaglutida en 1 ml de solución

- 1 pluma precargada sin agujas.
- 1 pluma precargada con 9 agujas desechables NovoFine Plus.

Kyinsu pluma precargada que contiene 1 050 unidades de insulina icodec y 3 mg de semaglutida en 1,5 ml de solución

- 1 pluma precargada sin agujas.
- 1 pluma precargada con 9 agujas desechables NovoFine Plus.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Este medicamento es para uso de una sola persona.

Kyinsu no se debe utilizar si la solución no tiene un aspecto transparente e incoloro o casi incoloro.

Kyinsu no se debe utilizar si se ha congelado.

Antes de cada inyección siempre se debe colocar una aguja nueva.

Las agujas no se deben reutilizar. Las agujas se deben desechar inmediatamente después del uso.

En caso de bloqueo de las agujas, los pacientes deben seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso que se adjuntan al final del prospecto.

Para ver las instrucciones de uso detalladas, consulte el final del prospecto.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización:

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

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

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

Nombre y dirección del fabricante de los principios activos biológicos

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

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

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

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

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

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IPS para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

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

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

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

Se debe presentar un PGR actualizado:

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

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El TAC proporcionará una guía educativa antes del lanzamiento dirigida a todos los pacientes que van a ser tratados con Kyinsu. La guía educativa tiene como objetivo aumentar el conocimiento y describir los puntos clave de uso para minimizar el riesgo de errores de medicación debido a confusiones y durante el cambio desde otro tratamiento inyectable para la diabetes a Kyinsu una vez por semana en adultos con diabetes mellitus tipo 2.

La guía educativa contiene información e instrucciones relacionadas con los siguientes elementos clave:

Para los errores de medicación durante el cambio desde otro tratamiento inyectable para la diabetes:

- Instrucciones que indican que el ajuste de la dosis de Kyinsu es diferente al de otros tratamientos inyectables para la diabetes.
- Instrucciones para seguir estrictamente la pauta posológica semanal prescrita por el profesional sanitario.
- Instrucciones para comprobar cuántas unidades de dosis se han seleccionado antes de inyectar la dosis semanal.
- Instrucciones para utilizar siempre el contador y el indicador de dosis para seleccionar la dosis. No cuente los clics de la pluma para seleccionar la dosis.

Para los errores de medicación debidos a confusiones:

- Instrucciones para comprobar siempre la etiqueta del producto antes de cada inyección para evitar confusiones accidentales entre Kyinsu y otros tratamientos inyectables para la diabetes.

El TAC acordará el contenido final de la guía educativa, junto con un plan de comunicación, con las Autoridades Competentes Nacionales en cada Estado Miembro antes de la distribución de la guía educativa en el Estado Miembro.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kyinsu (700 unidades/ + 2 mg)/ml solución inyectable en pluma precargada
insulina icodec/semaglutida

2. PRINCIPIOS ACTIVOS

1 ml de solución contiene 700 unidades de insulina icodec y 2 mg de semaglutida.

Cada pluma precargada contiene 300 unidades de insulina icodec y 0,86 mg de semaglutida en 0,43 ml de solución.

Cada pluma precargada contiene 700 unidades de insulina icodec y 2 mg de semaglutida en 1 ml de solución.

Cada pluma precargada contiene 1 050 unidades de insulina icodec y 3 mg de semaglutida en 1,5 ml de solución.

10 unidades de dosis contienen 10 unidades de insulina icodec y 0,029 mg de semaglutida.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Acetato de zinc, glicerol, fenol, metacresol, cloruro de sodio, hidróxido de sodio (para el ajuste del pH), ácido clorhídrico (para el ajuste del pH) y agua para preparaciones inyectables. Para más información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable
FlexTouch

1 pluma precargada de 0,43 ml

1 pluma precargada de 0,43 ml con 6 agujas desechables

1 pluma precargada de 1 ml

1 pluma precargada de 1 ml con 9 agujas desechables

1 pluma precargada de 1,5 ml

1 pluma precargada de 1,5 ml con 9 agujas desechables

5. FORMA Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
vía subcutánea

una vez a la semana

La pluma muestra las unidades de dosis.
Un incremento equivale a 10 unidades de dosis.

Abrir por aquí

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

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

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Utilizar solo si la solución es transparente, incolora o casi incolora
Para ser utilizado por una sola persona
Usar una aguja nueva para cada inyección
Las agujas no están incluidas

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD/
Después del primer uso: usar en el plazo de 6 semanas (pluma precargada de 0,43 ml)
Después del primer uso: usar en el plazo de 8 semanas (plumas precargadas de 1 ml y 1,5 ml)

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

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

Después de la primera apertura:
Conservar por debajo de 30 °C
Se puede conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C)
Conservar la pluma con el capuchón puesto para protegerla de la luz

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DE LOS PRODUCTOS MEDICINALES NO UTILIZADOS Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Desechar la aguja de forma segura después de cada inyección

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

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

12. NÚMEROS DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN
--

EU/1/25/1992/001 1 pluma precargada de 0,43 ml sin agujas
EU/1/25/1992/002 1 pluma precargada de 0,43 ml (con 6 agujas desechables)
EU/1/25/1992/003 1 pluma precargada de 1 ml sin agujas
EU/1/25/1992/004 1 pluma precargada de 1 ml (con 9 agujas desechables)
EU/1/25/1992/005 1 pluma precargada de 1,5 ml sin agujas
EU/1/25/1992/006 1 pluma precargada de 1,5 ml (con 9 agujas desechables)

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN
--

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Kyinsu

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

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

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

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

ETIQUETA DE LA PLUMA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml solución inyectable
insulina icodec + semaglutida
FlexTouch
SC

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

vía subcutánea
una vez a la semana

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

4. NÚMERO DE LOTE

Lote

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. OTROS

Novo Nordisk A/S

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml solución inyectable en pluma precargada insulina icodec/semaglutida

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

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

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

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Kyinsu y para qué se utiliza

Kyinsu es un medicamento para la diabetes que contiene dos principios activos:

- Insulina icodec: un sustituto de la insulina que actúa de la misma manera que la insulina producida de forma natural, pero funciona durante más tiempo. Ayuda a controlar la cantidad de azúcar en sangre en su cuerpo.
- Semaglutida: una sustancia que actúa como la hormona GLP-1 en su cuerpo. Reduce el nivel de azúcar en sangre cuando es demasiado alto.

Kyinsu se utiliza para controlar los niveles altos de azúcar en sangre a adultos con diabetes tipo 2, que no están controlados con insulina basal o péptido similar al glucagón tipo 1 (GLP-1). Kyinsu se usa junto con la dieta, el ejercicio y los medicamentos para la diabetes (tomados por vía oral) para tratar la diabetes.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Kyinsu

No use Kyinsu

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

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero **antes de empezar a usar Kyinsu** si:

- tiene diabetes tipo 1; una afección en la que su cuerpo no produce suficiente insulina.
- padece cetoacidosis diabética; una complicación que provoca un exceso de ácido en la sangre.
- tiene un nivel bajo de azúcar en sangre. Esto puede ocurrir cuando la dosis de Kyinsu es demasiado alta, si se salta una comida o si realizó algún ejercicio físico intenso y no planificado, siga los consejos que se indican al final de este prospecto en “Nivel de azúcar en sangre demasiado bajo (hipoglucemia)”.

- tiene un nivel alto de azúcar en sangre; siga los consejos que se indican al final de este prospecto en “Nivel de azúcar en sangre demasiado alto (hiperglucemia)”.
- tiene insuficiencia cardíaca grave.
- está tomando pioglitazona. Cuando se utiliza pioglitazona junto con insulina, se necesita una atención especial; ver “Otros medicamentos y Kyinsu” más abajo.
- tiene problemas oculares. Las mejoras repentinas del control del nivel de azúcar en sangre pueden provocar un empeoramiento temporal de la retinopatía diabética. Esta afección ocular puede causar pérdida de visión y ceguera en las personas con diabetes. Consulte a su médico si tiene problemas oculares.

Asegúrese de usar el medicamento adecuado. Compruebe siempre la etiqueta de la pluma antes de cada inyección para evitar confusiones entre Kyinsu y otros medicamentos. Los usuarios invidentes o con mala visión deben obtener ayuda de una persona que vea bien y tenga formación en el uso de la pluma precargada.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero **durante el tratamiento** con Kyinsu si tiene:

- dolor intenso y continuo en la zona del estómago. Esto podría ser un signo de inflamación del páncreas (pancreatitis aguda).
- pérdida de líquidos del cuerpo (deshidratación), p. ej., en caso de vómitos y diarrea. Es importante beber muchos líquidos, sobre todo durante las primeras semanas de tratamiento con Kyinsu. Esto es especialmente importante si tiene problemas renales.
- alteraciones de la piel en el lugar de la inyección. El lugar de inyección se debe cambiar con regularidad para ayudar a evitar alteraciones en el tejido adiposo subcutáneo. Estas alteraciones incluyen engrosamiento o encogimiento de la piel, o bultos bajo la piel. Es posible que Kyinsu no funcione correctamente si se inyecta en una zona con bultos (ver sección 3 “Cómo usar Kyinsu”). Póngase en contacto con su médico si se está inyectando actualmente en una zona con bultos antes de empezar a inyectarse en otra zona. Es posible que su médico le indique que lleve un control más estricto de su nivel de azúcar en sangre y que ajuste la dosis de Kyinsu o de otro medicamento para la diabetes.

Cambio desde otros medicamentos inyectables para la diabetes

Es importante que compruebe siempre que se inyecta la dosis prescrita cuando cambie desde otros medicamentos inyectables para la diabetes diarios u semanales a Kyinsu una vez por semana. Siga siempre las recomendaciones de su médico sobre la cantidad de medicamento que se debe inyectar (ver sección 3). Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero si no está seguro de cómo usar Kyinsu.

Entrada de alimentos o líquidos en los pulmones durante la anestesia

Algunos pacientes que toman medicamentos como semaglutida (uno de los principios activos de Kyinsu) han tenido problemas relacionados con alimentos o líquidos del estómago que entran en los pulmones mientras se encuentran bajo el efecto de la anestesia general o sedación profunda. Informe a su profesional sanitario de que está usando Kyinsu antes de someterse a un procedimiento que requiera anestesia general o sedación profunda.

Anticuerpos contra Kyinsu

El tratamiento con Kyinsu puede hacer que el organismo produzca anticuerpos contra la insulina o la hormona GLP-1. Muy rara vez, esto puede requerir que cambie su dosis de Kyinsu.

Niños y adolescentes

Este medicamento no se debe administrar a niños y adolescentes menores de 18 años de edad. No existe experiencia con el uso de Kyinsu en este grupo de edad.

Otros medicamentos y Kyinsu

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento. Algunos medicamentos afectan al nivel de azúcar en sangre, lo que puede significar que haya que cambiar la dosis de Kyinsu.

Si utiliza un **tratamiento con insulina basal o un agonista del receptor de GLP-1**, hable con su médico sobre cuándo debe interrumpir el tratamiento con la insulina basal y el agonista del receptor de GLP-1 antes de iniciar el tratamiento con Kyinsu.

A continuación, se indican los medicamentos más frecuentes que pueden afectar al tratamiento con Kyinsu.

Es posible que necesite una dosis más baja, si toma:

- otros medicamentos para la diabetes (de administración oral o inyectable)
- sulfonamidas, para infecciones bacterianas
- esteroides anabólicos, (como testosterona)
- betabloqueantes, para la presión arterial alta, enfermedad del corazón u otras enfermedades. Estos medicamentos pueden dificultar el reconocimiento de los signos de advertencia de un nivel bajo de azúcar en sangre (ver la información en el recuadro al final de este prospecto: “Signos de advertencia de un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo”)
- ácido acetilsalicílico y medicamentos llamados “salicilatos”, para el dolor y la fiebre leve
- inhibidores de la monoaminooxidasa, para la depresión o la enfermedad de Parkinson
- inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, para ciertos problemas cardíacos o la hipertensión arterial.

Estas medicinas pueden causar una caída de su nivel de azúcar en sangre (hipoglucemia) cuando las usa en combinación con Kyinsu

Es posible que necesite una dosis más alta si toma:

- danazol, un medicamento que afecta a la ovulación
- anticonceptivos orales
- hormonas tiroideas, para los problemas del tiroides
- hormona del crecimiento, para la deficiencia de dicha hormona
- glucocorticoides (como la cortisona), para la inflamación
- simpaticomiméticos, como epinefrina (adrenalina), salbutamol o terbutalina, para el asma
- tiazidas, para la hipertensión o si su cuerpo retiene demasiada agua (retención de líquidos).

Estas medicinas pueden causar una subida de su nivel de azúcar en sangre (hiperglucemia) cuando las usa en combinación con Kyinsu

Warfarina y otros **medicamentos** similares tomados por vía oral **para reducir la coagulación sanguínea**. Es posible que necesite análisis de sangre frecuentes para comprobar la rapidez con la que se coagula su sangre.

Octreotida y lanreotida, para la acromegalia, una enfermedad rara en la que se produce una cantidad excesiva de hormona del crecimiento. Estos medicamentos pueden aumentar o disminuir su nivel de azúcar en sangre.

Pioglitazona, un medicamento para la diabetes tipo 2 administrado por vía oral. Algunos pacientes con diabetes tipo 2 de larga duración, una enfermedad cardíaca o un ictus previo tratados con pioglitazona e insulina experimentaron insuficiencia cardíaca. Informe a su médico inmediatamente si tiene signos de insuficiencia cardíaca, tales como dificultad para respirar, cansancio, retención de líquidos, aumento de peso e hinchazón de tobillos.

Uso de Kyinsu con alcohol

Su nivel de azúcar en sangre puede aumentar o disminuir si bebe alcohol. Necesita comprobar su nivel de azúcar en sangre con más frecuencia de lo habitual cuando bebe alcohol.

Embarazo y lactancia

Este medicamento no se debe utilizar durante el embarazo porque se desconoce si afecta al feto. Por tanto, se recomienda utilizar métodos anticonceptivos durante el uso de este medicamento. Si desea

quedarse embarazada, comente con su médico cómo cambiar su tratamiento, ya que debe dejar de usar este medicamento con al menos 2 meses de antelación.

Se desconoce si este medicamento se excreta en la leche materna y no se puede excluir el riesgo para el bebé. Por lo tanto, no se recomienda el uso de Kyinsu durante la lactancia. El médico decidirá si debe interrumpir el tratamiento con este medicamento o la lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Es poco probable que Kyinsu afecte a la capacidad para conducir o utilizar máquinas, pero cambia sus niveles de azúcar en sangre. Un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo o demasiado alto puede afectar a su capacidad para conducir o utilizar máquinas. También puede reducir su capacidad para concentrarse o reaccionar, lo que puede suponer un peligro para usted u otras personas. Pida consejo a su médico o enfermero si:

- sufre episodios de hipoglucemia a menudo,
- le resulta difícil reconocer los signos de hipoglucemia.

Kyinsu contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Kyinsu

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

Kyinsu se administra **una vez por semana**.

- Se debe inyectar Kyinsu el mismo día de la semana. Para ayudarle a recordar inyectarse esta medicina solamente una vez a la semana, se recomienda anotar el día de la semana elegido en un calendario.
- Puede usar el medicamento a cualquier hora del día.

Cuánto inyectarse

Su médico decidirá junto con usted:

- cuánto Kyinsu necesitará cada semana
- cuándo comprobar su nivel de azúcar en sangre
- cuándo necesita cambiar de dosis; su médico puede cambiar la dosis en función de su nivel de azúcar en sangre
- si es necesario ajustar el tratamiento cuando utilice otros medicamentos.

La dosis semanal máxima recomendada es de 350 unidades de dosis.

Cómo se administra Kyinsu

Kyinsu es una pluma precargada dosificadora.

- Kyinsu se administra como una inyección bajo la piel (inyección subcutánea). No lo inyecte en una vena ni en un músculo.
 - Las mejores zonas para la inyección son la parte frontal de los muslos, la parte superior de los brazos o el abdomen.
 - Cambie cada vez la zona donde se inyecta para reducir el riesgo de que aparezcan bultos y hendiduras en la piel (ver secciones 2 y 4).
 - Use siempre una aguja nueva para cada inyección. La reutilización de las agujas aumenta el riesgo de bloqueo de las agujas, lo que puede provocar la administración de una dosis incorrecta. Deseche la aguja de forma segura después de cada uso.
 - No utilice una jeringa para extraer la solución de la pluma para evitar errores de administración y una posible sobredosis.

- Kyinsu se administra como “unidades de dosis”. El contador de dosis de la pluma muestra el número de unidades de dosis.
- Las plumas precargadas de Kyinsu pueden proporcionar las siguientes dosis:
 - La pluma precargada de 0,43 ml puede proporcionar de 10 a 300 unidades de dosis en una inyección, en incrementos de 10 unidades de dosis.
 - La pluma precargada de 1 ml puede proporcionar de 10 a 350 unidades de dosis en una inyección, en incrementos de 10 unidades de dosis.
 - La pluma precargada de 1,5 ml puede proporcionar de 10 a 350 unidades de dosis en una inyección, en incrementos de 10 unidades de dosis.
- 10 unidades de dosis contienen 10 unidades de insulina icodec y 0,029 mg de semaglutida.

Compruebe siempre la etiqueta de la pluma antes de inyectarse el medicamento para asegurarse de que utiliza la pluma adecuada.

Si es usted invidente o tiene dificultad para leer el contador de dosis de la pluma, no debe utilizar esta pluma sin ayuda. Pida ayuda a una persona que vea bien y tenga formación en el uso de la pluma precargada.

Antes de utilizar Kyinsu por primera vez, su médico o enfermero le mostrará cómo inyectarse. Lea atentamente las “instrucciones de uso” que figuran en la otra cara de este prospecto y utilice la pluma como se indica.

No use Kyinsu

- en bombas de perfusión de insulina;
- si la pluma está dañada o no se ha conservado de manera correcta (ver sección 5);
- si hay partículas visibles, la solución debe ser transparente e incolora.

Si tiene problemas de riñón o de hígado

Es posible que necesite controlar su nivel de glucosa en sangre con mayor frecuencia. Consulte con su médico sobre ajustes en la dosis.

Si usa más Kyinsu del que debe

Puede que su nivel de azúcar en sangre baje o que tenga náuseas o vómitos. Si su nivel de azúcar en sangre baja, consulte los consejos del recuadro al final de este prospecto “Nivel de azúcar en sangre demasiado alto (hiperglucemia)”.

Si olvidó usar Kyinsu

- Si han pasado 3 días o menos desde que debería haberse inyectado Kyinsu, inyéctese en cuanto se acuerde. Después, inyéctese la siguiente dosis en su día de inyección habitual.
- Si han pasado más de 3 días desde que se debería haber inyectado Kyinsu, inyéctese tan pronto como recuerde. Se debe administrar la siguiente dosis de Kyinsu una semana después de haber administrado la dosis olvidada. Si desea volver al día habitual de inyección, puede hacerlo de acuerdo con su médico, ampliando el intervalo entre las siguientes dosis.

No use una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si interrumpe el tratamiento con Kyinsu

No deje de usar Kyinsu sin el consultarlo con su médico. Si interrumpe el tratamiento con Kyinsu, sus niveles de azúcar en sangre pueden aumentar (hiperglucemia) y puede presentar cetoacidosis. Consulte los consejos en la información del recuadro al final de este prospecto “Nivel de azúcar en sangre demasiado alto (hiperglucemia)”.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

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

Efectos adversos graves

- **nivel de azúcar en sangre bajo (hipoglucemia):** muy frecuente (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas)
 - La hipoglucemia puede ser muy grave.
 - Si su nivel de azúcar en sangre baja demasiado, puede que se desmaye.
 - Un nivel bajo de azúcar en sangre grave puede causar daño cerebral y poner en riesgo su vida.

Intente aumentar su nivel de azúcar en sangre inmediatamente si tiene signos de un nivel bajo de azúcar en sangre (consulte los consejos que se indican más adelante en “Nivel de azúcar en sangre demasiado bajo (hipoglucemia)”).
- **daños en la retina de los ojos (complicaciones de la retinopatía diabética), que pueden causar problemas de visión:** frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)
Informe a su médico si experimenta problemas oculares, como cambios en la visión, durante el tratamiento con este medicamento.
- **alteraciones de la piel en los lugares donde se administra la inyección: (lipodistrofias, amiloidosis cutánea)** raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 1°000 personas)
Si se inyecta este medicamento con demasiada frecuencia en el mismo lugar:
 - la piel puede encogerse o engrosarse
 - los bultos bajo la piel también pueden estar causados por la acumulación de una proteína llamada amiloide.

Puede que este medicamento no funcione muy bien si se inyecta en una zona de piel con bultos, encogida o engrosada. Cambie el lugar de inyección cada vez que se inyecte para ayudar a evitar estas alteraciones de la piel.
- **reacciones alérgicas graves (reacciones anafilácticas):** raras (pueden afectar hasta a 1 de cada 1°000 personas)
Debe obtener ayuda médica e informar a su médico inmediatamente si experimenta síntomas tales como problemas respiratorios, hinchazón de la cara, los labios, la lengua y/o la garganta con dificultad para tragar y palpitaciones.

Otros efectos adversos

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- Sensación de malestar (náuseas)
- diarrea

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- reacciones de hipersensibilidad, como erupción cutánea o picor
- disminución del apetito
- dolor de cabeza
- mareos
- palpitaciones
- vómitos
- dolor de estómago (abdominal)
- hinchazón de estómago (distensión)
- estreñimiento
- indigestión (dispepsia)
- estómago inflamado (gastritis)
- reflujo o ardor de estómago, (“enfermedad por reflujo gastroesofágico”)
- eructos
- gases (flatulencia)

- cansancio
- aumento de las enzimas pancreáticas

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

- cambios en el sabor de las comidas y bebidas (disgeusia)
- inflamación del páncreas (pancreatitis aguda)
- retraso en el vaciado del estómago
- piedras en la vesícula (colelitiasis)
- reacciones en el lugar de la inyección
- hinchazón por retención de líquidos, especialmente en los tobillos y pies (edema periférico)

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

- obstrucción intestinal
- hinchazón de cara, labios, lengua y/o garganta con dificultad para tragar (angioedema)

Comunicación de efectos adversos

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

5. Conservación de Kyinsu

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

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

Antes de la primera apertura

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar. Mantener alejado del congelador.

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

Después de la primera apertura o cuando se lleva como repuesto

Puede conservar la pluma precargada Kyinsu a temperatura ambiente (por debajo de 30 °C) o en una nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de:

- 6 semanas (pluma precargada de 0,43 ml)
- o
- 8 semanas (plumas precargadas de 1 ml y 1,5 ml).

No utilice este medicamento si observa que la solución no es transparente e incolora o casi incolora.

No utilice este medicamento si se ha congelado.

Conserve siempre la pluma con el capuchón puesto cuando no la esté utilizando para protegerla de la luz.

Este medicamento es para uso de una sola persona.

Siempre se debe colocar una aguja nueva antes de cada inyección.

Las agujas no se deben reutilizar. Las agujas se deben desechar inmediatamente después del uso.

En caso de bloqueo de las agujas, debe seguir las instrucciones descritas en las instrucciones de uso al final de este prospecto.

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

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Kyinsu

- Los principios activos son insulina icodec y semaglutida. Cada ml de solución contiene 700 unidades de insulina icodec y 2 mg de semaglutida.
 - Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml (0,43 ml) contiene 300 unidades de insulina icodec y 0,86 mg de semaglutida.
 - Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml (1 ml) contiene 700 unidades de insulina icodec y 2 mg de semaglutida.
 - Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml (1,5 ml) contiene 1 050 unidades de insulina icodec y 3 mg de semaglutida.
- Los demás componentes son acetato de zinc, glicerol (E422), fenol, metacresol, cloruro de sodio, hidróxido de sodio (para el ajuste del pH) (E524), ácido clorhídrico (para el ajuste del pH) (E507) y agua para preparaciones inyectables (ver sección 2 “Kyinsu contiene sodio”).

Aspecto del producto y contenido del envase

Kyinsu se presenta como una solución inyectable transparente e incolora o casi incolora en una pluma precargada.

La pluma precargada está diseñada para ser usada con agujas desechables 30G, 31G, y 32G de hasta 8 mm de longitud.

El envase exterior es de color rosa con la concentración de la formulación indicada en un recuadro de color azul. El cuerpo de la pluma es verde, la etiqueta de la pluma es rosa con un recuadro de color azul que resalta la concentración de la formulación.

Tamaños de envases

- Tamaño de envase de 1 pluma precargada de 0,43 ml (sin agujas).
- Tamaño de envase de 1 pluma precargada de 0,43 ml (con 6 agujas desechables NovoFine Plus).
- Tamaño de envase de 1 pluma precargada de 1 ml (sin agujas).
- Tamaño de envase de 1 pluma precargada de 1 ml (con 9 agujas desechables NovoFine Plus).
- Tamaño de envase de 1 pluma precargada de 1,5 ml (sin agujas).
- Tamaño de envase de 1 pluma precargada de 1,5 ml (con 9 agujas desechables NovoFine Plus).

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsvaerd
Dinamarca

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

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

HIPERGLUCEMIA E HIPOGLUCEMIA

Efectos generales del tratamiento para la diabetes

Nivel de azúcar en sangre demasiado bajo (hipoglucemia)

Esto puede ocurrir si:

- bebe alcohol
- usa demasiado Kyinsu
- hace más ejercicio del habitual
- come muy poco o se salta alguna comida.

Signos de advertencia de un nivel de azúcar en sangre demasiado bajo que pueden aparecer repentinamente:

- dolor de cabeza
- palpitaciones
- ganas de vomitar o mucha hambre
- sudor frío o piel pálida y fría
- alteraciones temporales de la visión
- temblor, nerviosismo o preocupación
- sensación de cansancio, debilidad y somnolencia inusuales
- habla arrastrada, sensación de confusión, dificultad para concentrarse.

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

- Tome comprimidos de glucosa u otro producto con un alto contenido de azúcar, como caramelos, galletas o zumo de frutas (lleve siempre consigo comprimidos de glucosa o productos con un alto contenido de azúcar por si los necesita).
- Mida su nivel de azúcar en sangre, si puede, y descanse. Puede que necesite medir su nivel de azúcar en sangre más de una vez. Esto se debe a que la mejora de su nivel de azúcar en sangre puede no producirse de inmediato.
- A continuación, espere hasta que los signos de hipoglucemia hayan desaparecido o su nivel de azúcar en sangre se haya estabilizado. Continúe entonces con la insulina como de costumbre.

Qué deben hacer los demás si pierde el conocimiento

Informe a las personas con las que pasa tiempo de que tiene diabetes. Dígales cuáles podrían ser las consecuencias de la hipoglucemia, incluido el riesgo de perder el conocimiento.

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

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

Puede recuperar la consciencia más rápidamente con la administración de glucagón. Este solo puede administrárselo una persona que sepa cómo utilizarlo.

- Si le administran glucagón, debe tomar azúcar o un producto azucarado tan pronto como recupere la consciencia.
- Si no responde al glucagón, deberá recibir tratamiento en un hospital.

Si una hipoglucemia grave no se trata a tiempo, puede causar daño cerebral, que puede ser transitorio o permanente e incluso provocar la muerte.

Consulte a su médico si:

- ha tenido niveles de azúcar en sangre tan bajos que ha perdido el conocimiento;
 - ha utilizado glucagón;
 - ha sufrido varias hipoglucemias recientemente.
- Quizás tenga que ajustar la dosis de las inyecciones de Kyinsu, la alimentación o el ejercicio.

Nivel de azúcar en sangre demasiado alto (hiperglucemia)

Puede darse si:

- bebe alcohol;
- sufre una infección o tiene fiebre;
- no ha utilizado suficiente Kyinsu;
- come más o hace menos ejercicio de lo habitual;
- usa repetidamente menos Kyinsu del que necesita;
- se olvida de usar Kyinsu o deja de usarlo sin consultar a su médico.

Signos de advertencia de un nivel de azúcar en sangre demasiado alto, que suelen aparecer gradualmente:

- sed;
- enrojecimiento o sequedad de la piel;
- pérdida de apetito;
- sensación de somnolencia o cansancio;
- orinar con mayor frecuencia;
- boca seca o aliento con olor afrutado (acetona);
- náuseas o vómitos.

Estos pueden ser síntomas de un trastorno muy grave llamado cetoacidosis, una acumulación de ácido en la sangre que se debe a que el organismo metaboliza grasa en lugar de azúcar. Si no se trata, podría provocar coma diabético e incluso la muerte.

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

- compruebe su nivel de azúcar en sangre;
- compruebe su nivel de cetonas en sangre u orina;
- solicite atención médica inmediatamente.

Instrucciones de uso

Antes de empezar a usar la aguja y la pluma Kyinsu, **lea siempre atentamente estas instrucciones** y consulte a su médico, enfermero o farmacéutico cómo inyectarse correctamente Kyinsu.

Kyinsu es una pluma precargada desechable que contiene una solución inyectable de insulina icodec y semaglutida **(700 unidades + 2 mg)/ml**.

Kyinsu se administra como “**unidades de dosis**”.

La pluma administra dosis en incrementos de 10 unidades de dosis.

En una sola inyección, la pluma precargada puede administrar dosis:

- desde 10 unidades de dosis equivalentes a 10 unidades de insulina icodec + 0,029 mg de semaglutida
- hasta 350 unidades de dosis equivalentes a 350 unidades de insulina icodec + 1 mg de semaglutida

No realice ninguna conversión de su dosis. Las unidades de dosis seleccionadas equivalen al número que se muestra en el contador de dosis.

Comience siempre comprobando la etiqueta de la pluma para asegurarse de que contiene Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml.

La pluma está diseñada para ser utilizada con agujas desechables NovoFine Plus, NovoFine o NovoTwist de hasta 8 mm de longitud.

Inyección una vez a la semana

Pluma Kyinsu

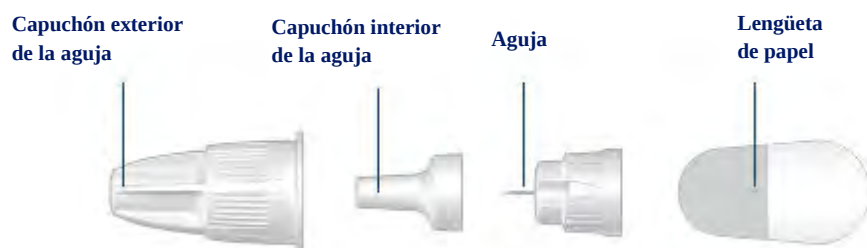
Se debe tener en cuenta lo siguiente: su pluma puede diferir de la pluma de ejemplo que se muestra en las imágenes. Estas instrucciones se aplican a todas las plumas de Kyinsu.



Acerca de las agujas

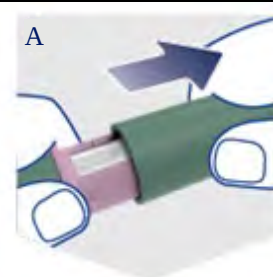
Use siempre una aguja nueva para cada inyección. Compruebe el flujo como se describe en el “Paso 2” y use una aguja nueva para cada inyección. Retire siempre la aguja después de cada uso.

Aguja NovoFine Plus (ejemplo)

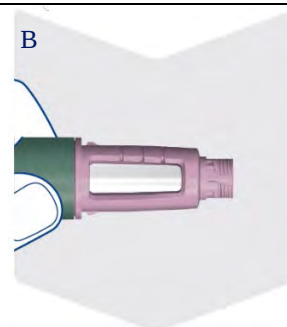


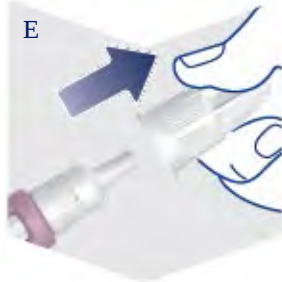
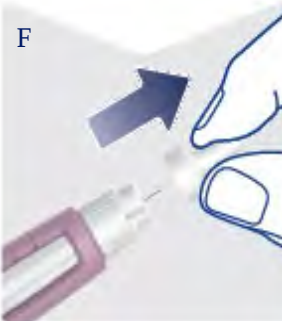
Paso 1. Prepare la pluma con una aguja nueva

- Compruebe el nombre y la concentración en la etiqueta de la pluma para asegurarse de que contiene Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/mL.
- Retire el capuchón de la pluma. Ver figura A.



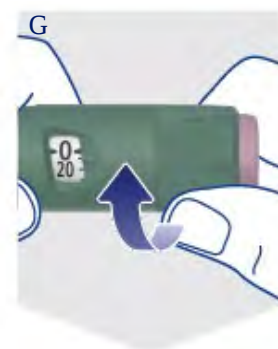
- Compruebe siempre que la solución de la pluma es transparente e incolora o casi incolora.
- Mire a través de la ventana de la pluma. Si la solución tiene un aspecto turbio o contiene partículas, no utilice la pluma. Ver figura B.



• Use siempre una aguja nueva para cada inyección. • Compruebe que la lengüeta de papel y el capuchón exterior de la aguja no presentan daños. Si observa algún daño, este podría afectar a la esterilidad. Tire la aguja y use una nueva. • Coja una aguja nueva y quite la lengüeta de papel. • No coloque una aguja nueva en la pluma hasta que esté listo para administrar la inyección. Ver figura C.	C 
• Coloque la aguja recta en la pluma. Enrósquela hasta que quede apretada. Ver figura D.	D 
• La aguja está cubierta por dos capuchones. Debe quitar los dos capuchones. Si se olvida de quitar ambos capuchones, no se inyectará ningún medicamento. • Retire el capuchón exterior de la aguja y guárdelo para más tarde. Lo necesitará para quitar la aguja de la pluma de forma segura después de la inyección. Ver figura E. • Retire el capuchón interior de la aguja y deséchelo. Ver figura F. • Puede aparecer una gota de solución en la punta de la aguja. Es normal, pero aun así debe comprobar el flujo de solución antes de cada inyección. Ver “Paso 2”. • No use nunca una aguja doblada o dañada.	E  F 

Paso 2. Compruebe el flujo antes de cada inyección

- **Compruebe siempre el flujo antes de cada inyección.** Esto le ayudará a asegurarse de que recibirá la dosis de Kyinsu completa.
- Gire el selector de dosis en el sentido de las agujas del reloj hasta ver la primera marca (**10 unidades de dosis**) en el contador de dosis. Ver figura G.

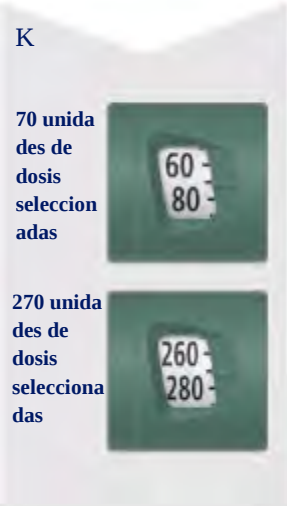


- Asegúrese de que la marca esté alineada con el indicador de dosis. Ver figura H.



- Sujete la pluma con la aguja apuntando hacia arriba.
- **Presione el pulsador sin soltarlo hasta que el contador de dosis muestre -0-.** El -0- debe alinearse con el indicador de dosis.
- **Debe aparecer una gota de la solución en la punta de la aguja.** Esta gota indica que la pluma está lista para usarse. Ver figura I.
- **Si no aparece ninguna gota, vuelva a comprobar el flujo.** Esto solo debe hacerse seis veces en total.
- **Si sigue sin haber ninguna gota,** es posible que la aguja esté bloqueada. Cambie la aguja como se describe en el “Paso 5” y “Paso 1”.
- A continuación, vuelva a comprobar el flujo.
- **No use la pluma** si sigue sin aparecer ninguna gota de solución.



Paso 3. Fije la dosis • Compruebe que el indicador de dosis esté fijado en -0-. Ver figura J. • Gire el selector de dosis para seleccionar la dosis deseada, siguiendo las instrucciones de su enfermero o médico. El contador de dosis muestra la dosis seleccionada en unidades de dosis. • Los números que se muestran en el contador de dosis le ayudarán a llegar a la dosis deseada.	J 
• Su pluma administra dosis en incrementos de 10 unidades de dosis, lo que significa que la dosis se puede aumentar en 10 unidades de dosis cada vez. • Es posible que oiga un “clic” cada vez que gire el selector de dosis. No fije la dosis contando el número de clics que oiga. • Si selecciona una dosis incorrecta, puede girar el selector de dosis hacia adelante o hacia atrás hasta la dosis correcta.	
• Cuando la dosis está alineada con el indicador de dosis, ha seleccionado su dosis. Asegúrese de seleccionar la dosis deseada. • Las imágenes muestran ejemplos de cómo seleccionar correctamente su dosis. Ver figura K. • Si el contador de dosis se detiene antes de llegar a la dosis prescrita mientras hace la selección, consulte la sección “¿Tiene suficiente medicamento?” después de estas instrucciones.	K 
Elija el lugar de inyección • Elija un lugar de inyección en el abdomen (a una distancia de 5 cm del ombligo), la parte superior de las piernas o la parte superior de los brazos. • Se puede inyectar en la misma zona del cuerpo cada semana, pero asegúrese de que no sea el mismo punto que utilizó en la última inyección.	

Paso 4. Inyecte la dosis

- **Introduzca completamente la aguja en la piel.** Ver figura L.
- **Asegúrese que puede ver el contador de dosis. No tape el contador de dosis ni lo toque con los dedos.** Esto podría detener la inyección.



- **Presione el pulsador sin soltarlo hasta que el contador de dosis muestre -0-.**
- **Continúe presionando el pulsador con la aguja en la piel y cuente lentamente hasta 6.** El -0- se debe alinear con el indicador de dosis. Ver figura M. Es posible que oiga o note un clic cuando el contador de dosis vuelva a -0-.



- **Retire la aguja de la piel** y luego puede soltar el pulsador. Ver figura N.
- Si la aguja se retira antes, podría salir un chorro de solución de la punta de la aguja y no se administrará la dosis completa.
- Si aparece sangre en el lugar de inyección, presione ligeramente la zona para detener la hemorragia.
- Puede aparecer una gota de solución en la punta de la aguja después de la inyección. Esto es normal y no afecta a la dosis.



Paso 5. Después de la inyección

- **En una superficie plana, introduzca con cuidado la punta de la aguja en el capuchón exterior, sin tocar la aguja ni el capuchón exterior de la aguja.** Ver figura O.
- **Cuando la aguja esté cubierta, empuje con cuidado el capuchón exterior de la aguja hasta el fondo.** Si no cubre la aguja con el capuchón exterior de la aguja, podrían producirse lesiones por pinchazos de la aguja.



- **Desenrosque la aguja y deséchela con cuidado como le haya indicado su médico, enfermero, farmacéutico o las autoridades locales.** Ver figura P.
- **No intente nunca volver a poner el capuchón interior en la aguja,** ya que podría pincharse con ella.
- **Retire y deseche siempre la aguja inmediatamente después de cada inyección para evitar bloqueos de las agujas, contaminaciones, infecciones y la administración de una dosis inexacta.**
- **No guarde nunca la pluma con la aguja puesta.**

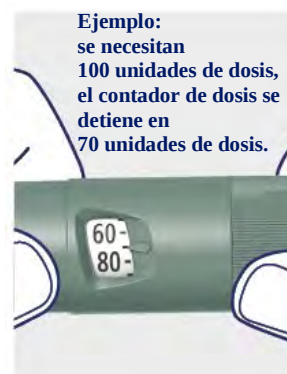


- **Ponga el capuchón de la pluma en la pluma después de cada uso para proteger la solución de la luz.** Ver figura Q.
- Cuando la pluma esté vacía, deséchela sin ninguna aguja puesta siguiendo las instrucciones de su médico, enfermero, farmacéutico o las autoridades locales.
- El prospecto y la caja vacía se pueden tirar a la basura doméstica.



¿Tiene suficiente medicamento?

- Si el contador de dosis se detiene antes de llegar a la dosis prescrita mientras hace la selección, no queda suficiente medicamento para una dosis completa. El número que se muestra en el contador de dosis es la cantidad de medicamento que queda en la pluma.
- Si necesita más medicamento del que queda en la pluma, puede dividir la dosis entre dos plumas. Si va a dividir la dosis, asegúrese de que el cálculo sea correcto. En caso de duda, deseche la pluma utilizada y administre la dosis completa con una pluma nueva.
- Si divide incorrectamente la dosis, se inyectará una cantidad insuficiente o excesiva de medicamento, lo cual puede provocar un nivel de azúcar en sangre demasiado alto o demasiado bajo.



Información importante

- Las agujas son para un solo uso. No reutilice nunca las agujas, ya que esto puede provocar el bloqueo de las agujas, contaminación, infección, fuga del medicamento y administración incorrecta.
- Trate la pluma con cuidado. Una manipulación brusca o un uso indebido podrían causar la administración de una dosis inexacta, que puede dar lugar a niveles de azúcar en sangre demasiado altos o demasiado bajos.
- Las personas que atienden a los pacientes deben tener mucho cuidado cuando manejen agujas para evitar lesiones e infecciones por pinchazos accidentales.
- No use la pluma sin ayuda si es invidente o tiene mala visión y no puede seguir estas instrucciones. Pida ayuda a una persona que vea bien y tenga formación en el uso de la pluma Kyinsu.
- Mantenga siempre la pluma y las agujas fuera de la vista y del alcance de otras personas, especialmente de los niños.
- Inyéctese Kyinsu una vez a la semana. Si no usa Kyinsu según lo prescrito, puede experimentar un nivel de azúcar en sangre demasiado alto o demasiado bajo.
- Si usa más de un tipo de medicamento inyectable, es muy importante que compruebe el nombre y la concentración en la etiqueta de la pluma antes de su uso.
- Nunca comparta la pluma ni las agujas con otras personas.

Mantenimiento de la pluma

- No congele Kyinsu. No utilice Kyinsu si se ha congelado. Deseche la pluma.
- Procure que la pluma no se caiga ni golpee superficies duras.
- Evite exponer Kyinsu a la luz solar directa.
- Mantenga Kyinsu alejado del calor, los microondas y la luz.
- No intente reparar la pluma ni desmontarla.
- No exponga la pluma a polvo, suciedad ni líquidos.
- No lave, moje ni lubrique la pluma. Puede limpiarse con un paño humedecido con un detergente suave.
- Consulte el reverso de este prospecto para leer las condiciones de conservación de la pluma.