

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kyinsu (700 ühikut + 2 mg)/ml süstelahus pen-süstlis

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

1 ml lahust sisaldab 700 ühikut ikodek-insuliini* (*insulinum icodecum*) ja 2 mg semaglutiidi* (*semaglutidum*).

Üks pen-süstel sisaldab 300 ühikut ikodek-insuliini ja 0,86 mg semaglutiidi 0,43 ml lahuses.

Üks pen-süstel sisaldab 700 ühikut ikodek-insuliini ja 2 mg semaglutiidi 1 ml lahuses.

Üks pen-süstel sisaldab 1050 ühikut ikodek-insuliini ja 3 mg semaglutiidi 1,5 ml lahuses.

10 skaalajaotisele vastav annus sisaldab 10 ühikut ikodek-insuliini ja 0,029 mg semaglutiidi.

* Toodetud rekombinantse DNA-tehnoloogia abil *Saccharomyces cerevisiae* rakkudes.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus pen-süstlis (*FlexTouch*).

Selge, värvitu või peaaegu värvitu isotooniline lahus, mille pH on ligikaudu 7,4.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Kyinsu on näidustatud 2. tüüpi diabeedi raviks täiskasvanutel, kellel ei saavutata piisavat ravivastust basaalsuliini või glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) retseptori agonistide kasutamisel koos dieedi, liikumise ja suukaudsete diabeediravimitega.

Uuringute tulemusi erinevate kombinatsioonide, vere glükoosisisalduse kontrollile avalduva toime ja uuritud populatsioonide kohta vt lõigud 4.4, 4.5 ja 5.1.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Kyinsu't manustatakse üks kord nädalas subkutaanselt.

Kyinsu on ette nähtud manustamiseks igal nädalal samal nädalapäeval. Kyinsu't võib manustada mistahes kellaajal.

Kyinsu't manustatakse pen-süstli skaalajaotisele vastavate annuste kaupa.

Kümme (10) skaalajaotist sisaldab 10 ühikut ikodek-insuliini ja 0,029 mg semaglutiidi.

Annuse näidik pen-süstlil märgib skaalajaotisele vastavat annust.

Maksimaalne soovitatav nädalane annus on 350 skaalajaotist, st 350 ühikut ikodek-insuliini ja 1 mg semaglutiidi.

Kyinsu't tuleb annustada vastavalt patsiendi individuaalsetele vajadustele. Glükeemilise kontrolli optimeerimiseks on soovitatav annust kohandada ise jälgitud paastuplasma glükoosisisalduste järgi.

Kyinsu pika poolväärtusaja tõttu ei soovitata annust kohandada ägeda haiguse ajal ega siis, kui patsient teeb lühiajalisi muutusi oma kehalise aktiivsuse tasemes või tavapärasel toitumises. Patsiente tuleb juhendada, et nad küsiksid oma tervishoiutöötajalt nõu muude kohandamiste kohta, näiteks muudatused glükoositarbimises või teis(t)e glükoosisisaldust vähendava(te) ravimi(te) kasutamises.

Kyinsu kasutamise alustamine

Ravi basaalsuliini või GLP-1 retseptori agonistiga tuleb enne Kyinsu kasutamise alustamist lõpetada. Kyinsu soovitatav algannus on 40 skaalajaotist (40 ühikut ikodek-insuliini ja 0,114 mg semaglutidi), millele järgneb individuaalne annuse kohandamine üks kord nädalas. Ülemineku ajal ja järgnevate nädalate jooksul on soovitatav glükoosisisaldust hoolikalt jälgida.

Kui Kyinsu lisatakse ravile sulfonüüluureaga, tuleb kaaluda sulfonüüluurea lõpetamist või annuse vähendamist.

Üleminek igapäevaselt basaalsuliini ravilt või igapäevaselt GLP-1 retseptori agonistilt
Üleminekul igapäevaselt basaalsuliinilt või igapäevaselt GLP-1 retseptori agonisti kasutamisel tuleb ravi Kyinsu'ga alustada eelmise igapäevase raviskeemi viimasele manustatud annusele järgmisel päeval (vt lõik 4.4).

Üleminekul igapäevaselt basaalsuliinravilt Kyinsu'le võib kaaluda teiste diabeediravimite kohandamist. Vere glükoosisisaldust tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.4).

Üleminek üks kord nädalas manustatud basaalsuliinilt
Üks kord nädalas manustatud basaalsuliinilt Kyinsu'le ülemineku kogemus puudub. Üks kord nädalas manustatud basaalsuliinilt üleminekul peab Kyinsu'ga ravi alustamise aeg põhinema patsiendi paastuplasma glükoosisisaldusel mõõdetuna üks nädal pärast viimase üks kord nädalas manustatava basaalsuliini annustamist.

Üleminek üks kord nädalas manustatud GLP-1 retseptori agonistilt
Üks kord nädalas manustatud GLP-1 retseptori agonistilt üleminekul tuleb ravi Kyinsu'ga alustada üks nädal pärast eelmise iganädalase GLP-1 retseptori agonistiga saadud ravi viimast manustatud annust.

Annuse tiitrimine

Kyinsu't tuleb annustada vastavalt patsiendi individuaalsetele vajadustele. Glükeemilise kontrolli optimeerimiseks on soovitatav annust kohandada paastuplasma glükoosisisalduse järgi üks kord nädalas (vt lõik 5.1).

Annust tuleb kohandada, lähtudes ise jälgitud paastuplasma glükoosisisaldustest tiitrimispäeval ja kahel eelneval päeval.

Vahelejäänud annus

Kui annus on vahele jäänud, tuleb see manustada niipea kui võimalik. Kui vahelejäänud annus manustatakse 3 päeva jooksul, võib jätkata tavapärase iganädalase manustamisskeemiga.

Kui on möödunud rohkem kui 3 päeva, tuleb vahelejäänud annus manustada esimesel võimalusel. Seejärel peavad patsiendid üks kord nädalas manustamise ajakava muutma ja edaspidi ravimit kasutama nädalapäeval, mil vahelejäänud annus manustati. Kui patsient soovib jätkata ravi

kasutamist algse manustamisskeemiga samal nädalapäeval, võib manustamiste vahet pikendada, et järk-järgult jõuda soovitud nädalapäevani.

Patsientide erirühmad

Eakad

Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). Neerukahjustusega patsientidel on soovitatav glükoosisisaldust sagedamini kontrollida.

Kyinsu ei ole soovitatav lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidele, kuna andmed semaglutiidi kohta (vt lõik 5.2) on piiratud.

Maksakahjustus

Annuse kohandamine maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik (vt lõik 5.2). Maksakahjustusega patsientidel on soovitatav glükoosisisaldust sagedamini kontrollida.

Kyinsu kasutamise kogemus raske maksakahjustusega patsientidel on piiratud. Nendel patsientidel tuleb Kyinsu't kasutada ettevaatusega.

Lapsed

Kyinsu ohutus ja efektiivsus lastel ja alla 18-aastastel noorukitel ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Ainult subkutaanseks kasutamiseks.

Kyinsu't ei tohi manustada intravenoosselt, sest see võib põhjustada rasket hüpotglükeemiat.

Kyinsu't ei tohi manustada intramuskulaarselt, sest see võib muuta imendumist.

Kyinsu't ei tohi kasutada insuliini infusioonipumpades.

Kyinsu't ei tohi pen-süstli kolbampullist süstlasse tõmmata (vt lõik 4.4).

Kyinsu't manustatakse subkutaanse süstina reide, õlavarde või kõhuseina. Lipodüstroofia ja naha amüloidooosi riski vähendamiseks tuleb samasse piirkonda süstides alati valida uus süstekoht (vt lõik 4.4).

Patsiente tuleb juhendada alati uut nõela kasutama. Pen-süstli nõelte korduvkasutamine suurendab nõelte ummistumise riski, mis omakorda võib põhjustada alaannustamist. Ummistunud nõelte puhul peavad patsiendid järgima juhiseid, mis on pakendi infolehe lõpus olevas kasutusjuhendis (vt lõik 6.6).

Kyinsu on saadaval pen-süstlis.

Annuse näidik märgib skaalajaotisele vastavat süstitavat Kyinsu annust.

Annuse ümberarvutamine ei ole vajalik.

Kyinsu pen-süstliga võib manustada järgmisi annuseid:

- 0,43 ml pen-süstliga manustatakse ühe süstiga 10...300 skaalajaotisele vastavat annust 10 ühiku kaupa.
- 1 ml pen-süstliga manustatakse ühe süstiga 10...350 skaalajaotisele vastavat annust 10 ühiku kaupa.
- 1,5 ml pen-süstliga manustatakse ühe süstiga 10...350 skaalajaotisele vastavat annust 10 ühiku kaupa.

Lisateavet enne manustamist vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Üldine

Kyinsu't ei tohi kasutada 1. tüüpi diabeediga patsientidel ega diabeetilise ketoatsidoosi raviks.

Puuduvad ravikogemused patsientidega, kellel on New Yorgi Südameassotsiatsiooni (*New York Heart Association*, NYHA) järgi IV klassi südame paispuudulikkus.

Hüpoglükeemia

Hüpoglükeemia võib tekkida, kui Kyinsu annus on vajalikust suurem (vt lõigud 4.5, 4.8 ja 4.9). Hüpoglükeemiat võib põhjustada ühe söögikorra vahelejätmine või ettenägematu tugev füüsiline pingutus.

Raske hüpoglükeemia tagajärjel võivad tekkida teadvusekaotus ja/või krambid, mis võivad põhjustada ajutisi või püsivaid ajutalitluse häireid või isegi surma.

Hüpoglükeemia sümptomid tekivad tavaliselt järsku. Nende hulka võivad kuuluda külm higi, jahe kahvatu nahk, kurnatus, närvilisus või treemor, ärevus, ebatavaline väsimus või nõrkus, segasus, keskendumisraskused, uimasus, ülemäärane nälgitunne, nägemishäired, peavalu, iiveldus ja südamepekslemine.

Patsientidel, kelle vere glükeemiline kontroll on märgatavalt paranenud (näiteks intensiivse ravi tulemusena), võivad tavalised hüpoglükeemia hoiatavad sümptomid muutuda ja neid tuleb sellest teavitada. Pikka aega diabeeti põdenud patsientidel võivad tavalised hüpoglükeemia hoiatavad sümptomid kaduda.

Eriti hoolikas jälgimine on vajalik hüpoglükeemiat soodustavate tegurite korral. Nende hulka kuuluvad kehalise aktiivsuse muutus, dieedi muutus või söögikordade vahelejätmine, alkoholi tarbimine, samaaegne ravi teatavate teiste ravimitega (vt lõik 4.5), haigus, paranenud insuliinitundlikkus (nt stressitegurite eemaldamine või kehakaalu muutus), süstekoha muutus ja teatavad kompenseerimata endokriinsed häired.

Basaalinsuliinide pikaajaline toime võib hüpoglükeemiast taastumise aega pikendada. Hüpoglükeemiaepisoodi tekkimisel soovitatakse patsiendil kuni taastumiseni hoolikalt mõõta vere glükoosisisaldust.

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed

GLP-1 retseptori agonistide nagu Kyinsu komponendi semaglutiidi kasutamisel võivad tekkida seedetraktiga seotud kõrvaltoimed (vt lõik 4.8). Sellega tuleb arvestada neerukahjustusega patsientide ravimisel, sest iiveldus, oksendamine ja kõhulahtisus võivad põhjustada vedelikupuudust, millega võib kaasneda neerufunktsiooni halvenemine. Patsiente tuleb teavitada võimalikust dehüdratsiooni ohust seoses seedetrakti kõrvaltoimetega ja rakendada ettevaatusabinõusid vedelikupuuduse vältimiseks.

Üldanesteesia või sügava sedatsiooni seotud aspiratsioon

GLP-1 retseptori agoniste saanud patsientidel on üldanesteesia või sügava sedatsiooni ajal teatatud aspiratsioonipneumoonia juhtudest. Seetõttu tuleb enne üldanesteesia või sügava sedatsiooni

protseduuride tegemist arvestada mao jääksisalduse suurenenud riskiga, mis on tingitud mao aeglustunud tühenemisest (vt lõik 4.8).

Hüperglükeemia

Hüperglükeemiajuhtude esinemissagedus suurenes Kyinsu kasutamisel võrreldes glargiin-insuliini kasutamisega koos aspart-insuliiniga (4,1% vs. 1,2%) ja ikodek-insuliiniga (vastavalt 4,2% vs. 2,6%). Kyinsu puhul teatati enamikust hüperglükeemiajuhtumitest esimese 12 ravinädala jooksul. Patsientidel, keda oli varem ravitud kõrgemate uuringueelsete igapäevaste basaalinisuliini annustega (≥ 40 Ü) ja kellel oli kõrgem ravieelne glükeeritud hemoglobiin A_{1c} (HbA_{1c}) ($\geq 8,5\%$), suurenesid paastuplasma glükoosisisaldused kahe esimese nädala jooksul pärast Kyinsu manustamist kuni 3 mmol/l-ni, misjärel need väärtused hakkasid vähenema, naastes ravieelsete väärtusteni 7...9. nädalal ja saavutades glükeemilise eesmärgi ($< 7,2$ mmol/l) 14...17. nädalal. Ravi alustamise ajal tuleb hoolikalt jälgida patsiendi vere glükoosisisaldust. Paastuplasma glükoosisisalduse algne suurenemine taandub pärast pidevat tiitrimist (vt lõik 4.2).

Diabeediravimite ebapiisav annustamine ja/või ravi katkestamine võib põhjustada hüperglükeemiat ja võimalik on diabeetilise ketoatsidoosi teke. Lisaks võivad kaasnevad haigused, eriti infektsioonid, tuua kaasa hüperglükeemia ja seega suurendada diabeediravi vajadust.

Hüperglükeemia esimesed sümptomid tekivad tavaliselt järk-järgult tundide või päevade jooksul. Nende hulka kuuluvad janu, sagenenud urineerimine, iiveldus, oksendamine, unisus, punetav kuiv nahk, suukuivus, isutus ja ka atsetoonilõhnaline hingeõhk. Ravimata hüperglükeemia tagajärjel võib tekkida diabeetiline ketoatsidoos, mis võib lõppeda surmaga. Raske hüperglükeemia puhul tuleb kaaluda kiiretoimelise insuliini manustamist.

Äge pankreatiit

GLP-1 retseptori agonistide, sh semaglutiidi kasutamisel on esinenud ägedat pankreatiiti (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb teavitada ägeda pankreatiidi iseloomulikest sümptomitest. Pankreatiidi kahtluse korral tuleb Kyinsu kasutamine lõpetada; kui pankreatiit leiab kinnitust, ei tohi Kyinsu kasutamist uuesti alustada. Ettevaatlik tuleb olla patsientide ravimisel, kellel on esinenud pankreatiiti.

Diabeetiline retinopaatia

Diabeetilise retinopaatiaga patsientidel, keda ravitakse insuliini ja semaglutiidiga, on täheldatud diabeetilise retinopaatia tüsistuste tekkimise riski suurenemist. Seetõttu tuleb patsiente, kellel on anamneesis diabeetiline retinopaatia, hoolikalt jälgida ja ravida vastavalt kliinilistele juhiste. Vere glükoosisisalduse kontrolli kiiret paranemist on seostatud diabeetilise retinopaatia ajutise halvenemisega (vt lõik 4.8), kuid ka teisi toimemehhanisme ei saa välistada. Puudub kogemus Kyinsu kasutamisega patsientidel, kellel on ravimata ja potentsiaalselt ebastabiilne diabeetiline retinopaatia või makulopaatia, mistõttu Kyinsu't nendel patsientidel ei soovitata kasutada.

Teavet eelneva diabeetilise retinopaatiaga patsientide kohta vt lõik 4.8.

Ülitundlikkusreaktsioonid

Kiiret tüüpi allergilised reaktsioonid kas ikodek-insuliinile või semaglutiidile võivad olla potentsiaalselt eluohtlikud.

Kyinsu kliinilistes uuringutes on Kyinsu'ga ravitud patsientidel esinenud ülitundlikkusreaktsioone (vt lõik 4.8).

Lipodüstroofia ja naha amüloidoos (süstekohta reaktsioonid)

Lipodüstroofia ja naha amüloidoosi tekke riski vähendamiseks tuleb patsiente juhendada, et süstekohta tuleb iga kord vahetada (vt lõik 4.8). Insuliini süstimisel selliste kõrvaltoimetega süstekohtadesse võib

insuliin aeglasemalt imenduda ja glükeemiline kontroll halveneda. Süstekoha järsul vahetamisel kahjustamata piirkonna vastu on teatatud hüpoglükeemia tekkest. Pärast kahjustatud piirkonna süstekoha vahetamist kahjustamata piirkonna vastu on soovitatav jälgida vere glükoosisisaldust ja võib kaaluda diabeediravimite annuste kohandamist.

Pioglitasoni ja insuliinipreparaatide kombinatsioon

Pioglitasoni ja insuliini kombinatsiooni kasutamisel on teatatud südamepuudulikkuse juhtudest, eriti südame paispuudulikkuse riskiteguritega patsientidel. Seda peab arvestama, kui kaalutakse ravi pioglitasoni ja Kyinsu kombinatsiooniga. Kombinatsiooni kasutamisel tuleb patsiente jälgida südame paispuudulikkuse nähtude ja sümptomite, kehakaalu suurenemise ja tursete suhtes. Kardiaalsete sümptomite halvenemisel tuleb pioglitasoni manustamine lõpetada.

Ravivigade vältimine

Patsiente tuleb juhendada enne iga süstimist alati pen-süstli etiketti kontrollima, et vältida Kyinsu ja teiste süstitavate diabeediravimite juhuslikku segijamist.

Patsiendid peavad kontrollima pen-süstli annuse näidikul valitud ühikute arvu. Pimedaid ja vaegnägijaid patsiente tuleb juhendada alati abi paluma teiselt isikult, kellel on hea nägemine ja keda on õpetatud pen-süstlit kasutama.

Annustamisvigade ja võimaliku üleannustamise vältimiseks ei tohi patsiendid ega tervishoiutöötajad ravimit pen-süstli kolbampullist kunagi süstlasse tõmmata.

Ummistunud nõela korral peab patsient järgima juhiseid, mis on pakendi infolehe lõpus kasutusjuhendis.

Üleminek teistelt süstitavatelt diabeediravimitelt iganädalasele Kyinsu kasutamisele

Muudelt süstitavatelt diabeediravimitelt üleminekul võivad tekkida ravivead nt üleannustamise või annustamisvigade kujul. Need vead võivad põhjustada hüpoglükeemiat, hüperglükeemiat või seedetrakti kõrvaltoimeid. Patsiente, kes tulevad üle igapäevase süstitava diabeediravimi kasutamiselt, tuleb juhendada, et nad kontrolliksid, et süstivad üks kord nädalas õiget määratud annust. Patsiente, kes ei ole õige annuse suhtes kindlad, tuleb suunata edasiste juhiste saamiseks oma tervishoiutöötaja juurde.

Immunogeensus

Kyinsu manustamine võib põhjustada ikodek-insuliini ja/või semaglutiidi vastaste antikehade teket. Harvadel juhtudel võib nende antikehade olemasolu tõttu tekkida vajadus Kyinsu annust kohandada, et hoida ära kalduvust hüper- või hüpoglükeemia tekkeks (vt lõigud 5.1 ja 5.2).

Naatriumisisaldus

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Kyinsu ja ravimite, toidu või alkoholi võimalike koostoimete kohta ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud. Allpool on esitatud koostoimed teiste ravimitega, mida on tuvastatud üksikkomponentide ikodek-insuliini ja semaglutiidi kasutamisel.

Ikodek-insuliin

On teada, et mitmed ravimid mõjutavad glükoosi metabolismi.

Insuliinivajadust võivad vähendada järgmised ained

Diabeediravimid, GLP-1 retseptori agonistid, sulfonüüluuread, monoamiini oksüdaasi inhibiitorid (MAOI), beetablokaatorid, angiotensiini konverteeriva ensüümi (AKE) inhibiitorid, salitsülaadid, anaboolsed steroidid ja sulfoonamiidid.

Insuliinivajadust võivad suurendada järgmised ained

Suukaudsed rasestumisvastased ravimid, tiasiidid, glükokortikoidid, kilpnäärmehormoonid, sümpatomimeetikumid, kasvuhormoon ja danasool.

Oktreotiid/lanreotiid võivad insuliinivajadust nii suurendada kui ka vähendada.

Alkohol võib insuliini hüpoglükeemilist toimet intensiivistada või vähendada.

Beetablokaatorid võivad hüpoglükeemia sümptomeid maskeerida.

Semaglutiid

Semaglutiid võib aeglustada mao tühjenemist ja võib mõjutada samaaegselt suu kaudu manustatavate ravimite imendumise kiirust. Semaglutiidi võimalikku mõju samaaegselt manustatavate suukaudsete ravimite imendumisele uuriti 1 mg semaglutiidi manustamisel tasakaalukontsentratsioonil.

Hinnatud ravimite (varfariin ja teised kumariini derivaadid, paratsetamool, suukaudsed rasestumisvastased vahendid, atorvastatiin, digoksiin ja metformiin) puhul ei täheldatud kliiniliselt olulisi ravimite koostoimeid semaglutiidiga. Seetõttu ei ole annuse kohandamine vajalik, kui neid ravimeid manustatakse koos semaglutiidiga.

- Varfariin ja teised kumariini derivaadid. Ravi alustamisel semaglutiidiga on soovitatav varfariini või teisi kumariini derivaate kasutavate patsientide puhul sagedamini jälgida rahvusvahelist normaliseeritud suhet (*International Normalised Ratio*, INR). Semaglutiid ei muutnud varfariini üldist plasmakontsentratsiooni ega R- ja S-varfariini C_{max} -i pärast varfariini (25 mg) üksikannust, ja INR-i mõõtmise põhjal varfariini farmakodünaamilisi toimeid kliiniliselt olulisel määral. Siiski on teatatud INR-i vähenemise juhtudest atsenokumarooli ja semaglutiidi samaaegsel kasutamisel.
- Paratsetamool. Paratsetamooli farmakokineetika standardiseeritud söömiskatses leiti, et semaglutiid aeglustab mao tühjenemise kiirust. Paratsetamooli $AUC_{0-60min}$ ja C_{max} vähenesid vastavalt 27% ja 23% pärast 1 mg semaglutiidi samaaegset manustamist. Paratsetamooli plasmakontsentratsiooni (AUC_{0-5h}) see ei mõjutanud. Semaglutiidil kliiniliselt olulist mõju paratsetamoolile ei täheldatud. Seega ei ole paratsetamooli annust koos semaglutiidiga manustamisel vaja kohandada.
- Suukaudsed rasestumisvastased vahendid. Semaglutiid eeldatavalt ei mõjuta suukaudsete rasestumisvastaste vahendite toimet, sest semaglutiid ei muutnud etüüülöstradiooli ja levonorgestreeli plasmakontsentratsiooni kliiniliselt olulisel määral, kui suukaudset rasestumisvastast kombinatsioonravimit (0,03 mg etüüülöstradiooli/0,15 mg levonorgestreeli) manustati samaaegselt semaglutiidiga. Mõju etüüülöstradiooli plasmakontsentratsioonile puudus. Täheldati levonorgestreeli püsikontsentratsiooni suurenemist 20%. Nende ühendite C_{max} -id ei muutunud.
- Atorvastatiin. Semaglutiid ei muutnud atorvastatiini üldist plasmakontsentratsiooni pärast atorvastatiini (40 mg) üksikannuse manustamist. Atorvastatiini C_{max} vähenes 38%. See leiti olevat kliiniliselt mitteoluline.

- Digoksiin. Semaglutiid ei muutnud digoksiini üldist plasmakontsentratsiooni ega digoksiini C_{max} -i pärast digoksiini (0,5 mg) üksikannuse manustamist.
- Metformiin. Semaglutiid ei muutnud metformiini üldist kontsentratsiooni ega metformiini C_{max} -i pärast 500 mg metformiini kaks korda ööpäevas manustamist 3,5 päeva jooksul.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Puuduvad andmed Kyinsu toime kohta fertiilsusele, rasedusele ja imetamisele. Allpool on toodud üksikkomponentidega seotud hoiatused ja ettevaatusabinõud.

Rasestumisvõimelised naised

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama ravi ajal ja kuni 2 kuud pärast ravi lõpetamist Kyinsu'ga efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Ikodek-insuliini kasutamise kohta rasedatel kliinilised kogemused puuduvad. Ikodek-insuliiniga tehtud reproduktsooniuuringutes loomadel ei ole ilmnenud embrüotoksilist ega teratogeenset toimet.

Andmed semaglutiidi kasutamise kohta rasedatel on piiratud. Loomkatsed semaglutiidiga on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Seetõttu ei tohi semaglutiidiga läbi viidud loomkatsete leidude ja piiratud kliinilise kogemuse tõttu Kyinsu't kasutada raseduse ajal.

Kui patsient soovib rasestuda või rasestub, tuleb Kyinsu kasutamine lõpetada. Kyinsu kasutamine tuleb pika poolväärtusaja tõttu lõpetada vähemalt 2 kuud enne kavandatavat rasedust (vt lõik 5.2).

Imetamine

Ei ole teada, kas ikodek-insuliin eritub rinnapiima. Olemasolevad farmakodünaamilised/toksikoloogilised andmed rottidel on näidanud ikodek-insuliini eritumist rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Imetavatel rottidel eritus semaglutiid rinnapiima. Riski rinnaga toidetavale imikule ei saa välistada.

Kyinsu't ei tohi imetamise ajal kasutada seoses selle üksikkomponendiga ilmnenud mõju tõttu lakteerivatele rottidel.

Fertiilsus

Ikodek-insuliini mõju inimeste fertiilsusele pole teada. Ikodek-insuliiniga tehtud reproduktsooniuuringutes loomadel ei ole kahjulikke toimeid fertiilsusele täheldatud.

Semaglutiidi mõju inimeste viljastumisvõimele ei ole teada. Semaglutiid ei mõjutanud isaste rottide fertiilsust. Emastel rottidel täheldati innaperioodi pikenemist ja ovulatsioonide arvu väikest langust annuste korral, mis olid seotud emaslooma kehakaalu kaotusega (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Kyinsu ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise või masinate käsitsemise võimet.

Patsiendi keskendumis- ja reageerimisvõime võib halveneda hüpoglükeemia või hüperglükeemia või näiteks nägemiskahjustuse tagajärjel. Sellega võib kaasneda risk olukorras, kus need võimed on eriti tähtsad (nt autojuhtimisel või masinate käsitlemisel).

Patsienti tuleb nõustada, kuidas võtta kasutusele ettevaatusabinõud, vältimaks hüpoglükeemiat autojuhtimise ajal. See on eriti oluline nende puhul, kellel puudub või on vähenenud võime tunnetada hüpoglükeemia hoiatavaid sümptomeid või kellel hüpoglükeemia episoodid esinevad sageli. Neil juhtudel tuleb autojuhtimise soovitatavust tõsiselt kaaluda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Ikodek-insuliini/semaglutiidi ohutusprofiil on üldiselt kooskõlas selle üksikkomponentide ohutusprofiilidega. Ravi ajal ikodek-insuliini/semaglutiidiga olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed hüpoglükeemia ja seedetraktiga seotud kõrvaltoimed, sealhulgas 20,1%-l iiveldus ja 13,8%-l kõhulahtisus (vt lõik „Valitud kõrvaltoimete kirjeldus“).

Kõrvaltoimete tabel

Kyinsu kliiniline arendusprogramm hõlmas 1325 patsienti, keda raviti ikodek-insuliini/semaglutiidiga IIIa faasi kliinilistes uuringutes, iga uuring kestusega 52 nädalat.

Allpool on loetletud kliinilistes uuringutes ikodek-insuliini/semaglutiidiga seostatud kõrvaltoimed. Kõrvaltoimed on liigitatud eelisterminite järgi vastavalt MedDRA organsüsteemi klassidele ja esitatud esinemissageduse järgi IIIa faasi kliinilistes uuringutes. Kõrvaltoimete esinemissagedus on väljendatud järgmiste rühmadena: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 1. Kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus ¹		Anafülaktiline reaktsioon ⁷	
Ainevahetus- ja toitumishäired	Hüpoglükeemia	Söögiisu vähenemine			
Närvisüsteemi häired		Peavalu Pearinglus	Maitsetundlikkuse häire		
Silma kahjustused		Diabeetilise retinopaatia tüsistused ²			
Südame häired		Südame löögisageduse suurenemine ³			

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Seedetrakti häired	Iiveldus Kõhulahtisus	Oksendamine Kõhuvalu ⁴ Kõhu paisumine Kõhukinnisus Düspepsia Gastriit Gastroösofageaal ne reflukshaigus Rõhatused Kõhupuhitus	Äge pankreatiit Aeglustunud mao tühjenemine ⁷		Soole obstruktsioon ⁸
Maksa ja sapiteede häired			Sapikivid		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused				Lipodüstroofia Naha amüloidoos	Angioödeem ⁸
Üldised häired ja manustamiskoh a reaktsioonid		Väsimus	Süstekoha reaktsioon ⁵ Perifeerne turse ⁶		
Uuringud		Lipaasi aktiivsuse suurenemine ⁷ Amülaasi aktiivsuse suurenemine ⁷			

¹Koondtermin, mis hõlmab ülitundlikkusreaktsioonidega seotud kõrvaltoimeid, näiteks löövet.

²Koondtermin, mis hõlmab diabeetilise retinopaatiaga seotud kõrvaltoimeid.

³Koondtermin, mis hõlmab südame löögisageduse suurenemisega seotud kõrvaltoimeid.

⁴Koondtermin, mis hõlmab kõhuvaluga seotud kõrvaltoimeid.

⁵Koondtermin, mis hõlmab süstekoha reaktsioonidega seotud kõrvaltoimeid.

⁶Koondtermin, mis hõlmab perifeerse tursega seotud kõrvaltoimeid.

⁷IIIa faasi uuringutes semaglutiidi subkutaanse kasutamise kohta monoterapiiana täheldatud kõrvaltoimed.

⁸Turuletulekujärgsetest kõrvaltoimeteatistest semaglutiidi subkutaansel kasutamisel monoterapiiana.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpooglükeemia

Ikodek-insuliini/semaglutiidi IIIa faasi kliinilises uuringus määratleti rasket hüpooglükeemiat raske kognitiivse häirega seotud hüpooglükeemiana, mis vajab taastumiseks välist abi, ja kliiniliselt olulist hüpooglükeemiat määratleti plasma glükoosisisaldusena alla 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

2. tüüpi diabeediga patsientide seas, keda oli varem ravitud basaalsuliiniga, oli raske või kliiniliselt olulise hüpooglükeemiaepisoodiga patsientide osakaal 7,1% vs. 20,8% (ikodek-insuliin/semaglutiid vs. ikodek-insuliin) ja 10,0% vs. 58,5% (ikodek-insuliin/semaglutiid vs. basaali- ja boolusinsuliini raviskeem). 2. tüüpi diabeediga patsientide seas, keda oli varem ravitud GLP-1 retseptori agonistidega, oli raskest või kliiniliselt olulisest hüpooglükeemiaepisoodist teatanud patsientide osakaal 3,5% vs. 3,8% (ikodek-insuliin/semaglutiid vs. subkutaanne semaglutiid).

2. tüüpi diabeediga patsientide seas, keda oli varem ravitud basaalsuliiniga, oli raskete või kliiniliselt oluliste hüpoglükeemiaepisoodide patsiendiaasta kohta 0,153 vs 0,68 (ikodek-insuliin/semaglutiid vs. ikodek-insuliin) ja 0,257 vs 2,18 (ikodek-insuliin/semaglutiid vs basaal- ja boolusinsuliini raviskeem). 2. tüüpi diabeediga patsientidel, keda oli varem ravitud GLP-1 retseptori agonistidega, oli raskete või kliiniliselt oluliste hüpoglükeemiaepisoodide hinnanguline esinemissagedus patsiendiaasta kohta 0,04 vs. 0,033 (ikodek-insuliin/semaglutiid vs. subkutaanne semaglutiid).

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimed

IIIa faasi kliinilistes uuringutes esines ravi ajal ikodek-insuliini/semaglutiidiga iiveldust 20,1%-l, kõhulahtisust 13,8%-l, oksendamist 9,1%-l patsientidest.

GLP-1 retseptori agonistidega varem ravitud patsientide seas oli iiveldusest teatanud patsientide osakaal ikodek-insuliini/semaglutii kasutamisel 11,7% võrreldes 11,5%-ga subkutaanse semaglutii kasutamisel, kõhulahtisust esines vastavalt 11,1%-l vs. 12,4%-l ja oksendamist 5,3%-l vs. 6,5%-l. 2. tüüpi diabeediga patsientide seas, keda oli varem ravitud basaalsuliiniga, oli ikodek-insuliini/semaglutii kasutamisel iiveldusest teatanud patsientide osakaal 23,8% võrreldes 3,9%-ga ravi ajal ikodek-insuliiniga, kõhulahtisust esines vastavalt 15,8%-l vs. 7,3%-l ja oksendamist 10,6%-l vs. 2,6%-l. Patsientide osakaal, kellel esines iiveldus, oli ikodek-insuliini/semaglutii puhul 21,8% võrreldes 2,4%-ga basaal- ja boolusinsuliini raviskeemi kasutamisel; kõhulahtisust esines vastavalt 12,6%-l vs. 5,5%-l ja oksendamist 10,0% vs. 2,7%.

Enamik nähte oli kerge kuni mõõduka raskusastmega, mediaankestus oli 2...4 päeva ja nähtudest teatamine aja jooksul vähenes. Kõrvaltoimete tõttu ravi lõpetati 2,5%-l, ravi katkestati 1,7%-l ja vähendati annust 4,2%-l patsientidest.

Diabeetilise retinopaatia tüsistused

2-aastasesse kliinilisse uuringusse kaasati 3297 2. tüüpi diabeediga patsienti, kellel esines kõrge kardiovaskulaarne risk, pikaajaline diabeet ja ebapiisavalt kontrollitud vere glükoosisisaldus. Selles uuringus esines diabeetilise retinopaatia tüsistusteks hinnatud episoodide rohkem patsientidel, keda raviti semaglutiidiga (3%), võrreldes platseeboga (1,8%). Seda täheldati insuliiniga ravitud patsientidel, kellel oli eelnevat diagnoositud diabeetiline retinopaatia. Ravirühmade vaheline erinevus ilmnes varakult ja püsis kogu uuringu vältel.

Ikodek-insuliini/semaglutii IIIa faasi kliinilistes uuringutes, milles ravi kestus oli 52 nädalat ning milles osales 2637 patsienti, kellel oli pikaajaline 2. tüüpi diabeet, esines diabeetilise retinopaatiaga seotud kõrvaltoimeid 9,3%-l ikodek-insuliini/semaglutiidiga ravitud osalejatest ja 8,1%-l võrdlusravimitega ravitud osalejatest. Patsientidel, kellel uuringu alguses ei esinenud diabeetilist retinopaatiat, täheldati 52. nädalal diabeetilist retinopaatiat 5,2%-l ikodek-insuliini/semaglutii rühmas ja 3,8%-l võrdlusravimi rühmas. Enamik juhte olid kerged või mõõdukad, ilma nähtude/sümptomiteta, ning avastati uuringu lõpu silmauuringus.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Süstekohas võivad tekkida lipodüstroofia (sh lipohüpertroofia, lipoatroofia) ja naha amüloidoos ning need võivad insuliini lokaalset imendumist aeglustada. Süstekoha pidev vahetamine igas süstepiirkonnas võib aidata neid reaktsioone vähendada või ennetada (vt lõik 4.4).

Südame löögisageduse suurenemine

GLP-1 retseptori agonistidega on täheldatud südame löögisageduse suurenemist. Kahes IIIa faasi uuringus olid ikodek-insuliini/semaglutii varem mittekasutanud populatsioonis hinnangulised keskmised pulsi muutused vastavalt 1,59 lööki minutis vs. -0,12 lööki minutis (ikodek-insuliin/semaglutiid vs. ikodek-insuliin) ja 1,11 lööki minutis vs. 0,67 lööki minutis (ikodek-insuliin/semaglutiid vs. basaal- ja boolusinsuliini raviskeem). IIIa faasi uuring, milles võrreldi ikodek-

insuliini/semaglutiidi semaglutiidiga, näitas pulsi hinnangulist keskmist muutust ikodek-insuliini/semaglutiidi puhul -1,11 lööki minutis ja semaglutiidi puhul -0,40 lööki minutis.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Hüpoglükeemia ja seedetraktiga seotud kõrvaltoimed võivad tekkida, kui patsiendile manustatakse Kyinsu vajalikust suurem annus.

Hüpoglükeemia võib areneda järjestikuste etappidena:

- Kergeid hüpoglükeemia episoodide saab ravida, manustades suu kaudu glükoosi või muud suhkrut sisaldavat toitu. Seetõttu on patsiendil soovitatav alati kaasas kanda suhkrut sisaldavaid tooteid.
- Raskeid hüpoglükeemia episoodide, mille puhul patsient ei ole võimeline end ise abistama, saab ravida vastava väljaõppe saanud isik, kes manustab intramuskulaarselt, subkutaanselt või intranasaalselt glükagooni, või tervishoiutöötaja, kes manustab intravenoosselt glükoosi. Kui patsient glükagoonile 10...15 minuti jooksul ei reageeri, tuleb intravenoosselt manustada glükoosi. Teadvuse taastumisel soovitatakse patsiendile suu kaudu süsivesikuid manustada, vältimaks hüpoglükeemia kordumist.

Seedetraktiga seotud kõrvaltoimete korral tuleb alustada sobivat ravi vastavalt patsiendi kliinilistele nähtudele ja sümptomitele. Seedetraktiga seotud sümptomeid võib olla vajalik jälgida ja ravida pikema aja jooksul, võttes arvesse semaglutiidi pikka poolväärtusaega, mis on ligikaudu 1 nädal.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: diabeedi raviks kasutatavad ained, pika toimeajaga insuliinid ja nende analoogid süstimiseks, ATC-kood: A10AE57.

Toimemehhanism

Ikodek-insuliinis/semaglutiidis on glükeemilise kontrolli parandamiseks ühendatud kaks vastastikku täiendavate toimemehhanismidega toimeainet: basaalsuliini analoog ikodek-insuliin ja GLP-1 retseptori agonist semaglutiid.

Ikodek-insuliin

Ikodek-insuliini aeglane ja stabiilne glükoosisisaldust langetav toime on tingitud albumiiniga seondumisest, samuti insuliinireseptoriga seondumise ja kliirensi vähenemisest. Ikodek-insuliini pikema poolväärtusaja tõttu moodustub vereringes ja interstitsiaalses ruumis ikodek-insuliini depoo, millest ikodek-insuliin aeglaselt ja pidevalt vabaneb ning seondub spetsiifiliselt insuliinireseptoriga. Kui ikodek-insuliin seondub inimese insuliinireseptoriga, on selle farmakoloogiline toime sama mis humaaninsuliinil.

Insuliini, sealhulgas ikodek-insuliini peamine toime on glükoosi ainevahetuse reguleerimine. Insuliin ja selle analoogid vähendavad vere glükoosisisaldust, aktiveerides spetsiifilisi insuliinireseptoreid, ning stimuleerivad perifeerse glükoosi omastamist, eriti skeletilihastes ja rasvkoes, samuti pärsivad

need glükoosi tootmist maksas. Insuliin inhibeerib ka lipolüüsi ja proteolüüsi ning soodustab valkude sünteesi.

Semaglutiid

Semaglutiid on GLP-1 analoog 94%-lise järjestuse homoloogiaga inimese GLP-1 suhtes. Semaglutiid toimib GLP-1 retseptori agonistina, mis seob valikuliselt ja aktiveerib GLP-1 retseptorit, endogeense GLP-1 sihtmärki.

GLP-1 on füsioloogiline hormoon, millel on mitmed ülesanded glükoosisisalduse ja söögiisu reguleerimisel ning kardiovaskulaarses süsteemis. GLP-1 retseptorid vahendavad spetsiifiliselt glükoosi ja söögiisu toimeid pankreases ja ajus.

Semaglutiid vähendab glükoosist sõltuvalt vere glükoosisisaldust, stimuleerides insuliini vabastamist ja vähendades glükagooni sekretsiooni, kui vere glükoosisisaldus on kõrge. Veresuhkru vähendamise mehhanism hõlmab ka mao tühjenemise mõningast aeglustumist varases söömisjärgses faasis. Hüpodükeemia ajal vähendab semaglutiid insuliini sekretsiooni ega pärsi glükagooni sekretsiooni.

Semaglutiid vähendab kehakaalu ja keha rasvamassi läbi energiatarbe vähendamise, mida põhjustab vähenenud söögiisu. Peale selle vähendab semaglutiid soovi kõrge rasvasisaldusega toidu järele.

GLP-1 retseptorid asuvad ka südames, veresoontes, immuunsüsteemis ja neerudes. Semaglutiidi toimemehhanism on tõenäoliselt multifaktoriaalne. Kaudsed toimed tulenevad semaglutiidi kasulikust toimest plasmalipiididele, süstoolse vererõhu alandamisest ja põletiku vähendamisest kliinilistes uuringutes, kuid tõenäoliselt avaldavad mõju ka otsesed toimed. Loomkatsetes pärssis semaglutiid ateroskleroosi arenemist, piirates ateroskleroosiliste naastude progresseerumist aordis ja vähendades põletikku naastudes.

Kliinilised andmed näitasid, et semaglutiid vähendas neeruhaigusega patsientidel albuminuuriat.

Farmakodünaamilised toimed

Ikodek-insuliin/semaglutiid

Ikodek-insuliini ja semaglutiidi kombinatsiooni mõju ikodek-insuliini/semaglutiidi farmakodünaamikale ei ole kliinilise farmakoloogia uuringus uuritud.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Ikodek-insuliini/semaglutiidi ohutust ja efektiivsust hinnati kolmes rahvusvahelises randomiseeritud, aktiivse kontrollrühmaga, paralleelrühmadega III faasi kliinilises uuringus. Kolmes kliinilises uuringus (COMBINE 1...3) oli esmane eesmärk hinnata glükeemilist kontrolli, mõõdetuna HbA_{1c} muutusega algtasemest 52. nädalani. Need uuringud viidi läbi 2. tüüpi diabeediga patsientide erinevate populatsioonidega, mida määratleti nende eelneva diabeediraviga. Võrdlev ravi hõlmas üks kord nädalas ikodek-insuliini (COMBINE 1), subkutaanset semaglutiidi 1 mg (COMBINE 2) ja basaal- ja boolusinsuliini raviskeemi, mis koosnes glargiin-insuliinist 100 ühikut/ml ja aspart-insuliinist (COMBINE 3).

Kõigis IIIa faasi kliinilistes uuringutes oli ikodek-insuliini/semaglutiidi algannus 40 skaalajaotist (vastab ikodek-insuliini 40 ühikule ja 0,114 mg semaglutiidile) ning annuseid tiitriti üks kord nädalas +/- 10 skaalajaotist vastavalt tiitrimisskeemile (vt tabel 2).

Tabel 2: Ikodek-insuliini/semaglutiidi tiitrimisskeem uuringutes COMBINE 1–3

Paastuplasma glükoosisisaldus			Annuse kohandamine
Väärtus, mida kasutada	mmol/l	mg/dl	Skaalajaotis
Madalaim paastuplasma glükoosisisaldus	< 4,4	< 80	-10
Keskmine paastuplasma glükoosisisaldus	4,4...7,2	80...130	0
	> 7,2	> 130	+10

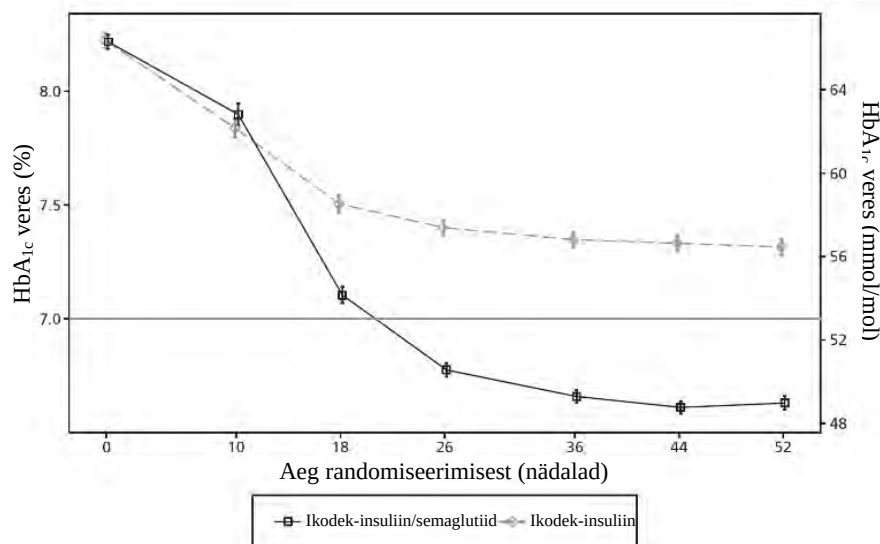
III faasi kliinilistes uuringutes põhines annuse kohandamine kolme hommikusöögise patsiendi poolt ise mõõdetud paastuplasma glükoosisisalduse väärtuse keskmisel, mis mõõdeti tiitrimise päeval ja kahel eelneval päeval.

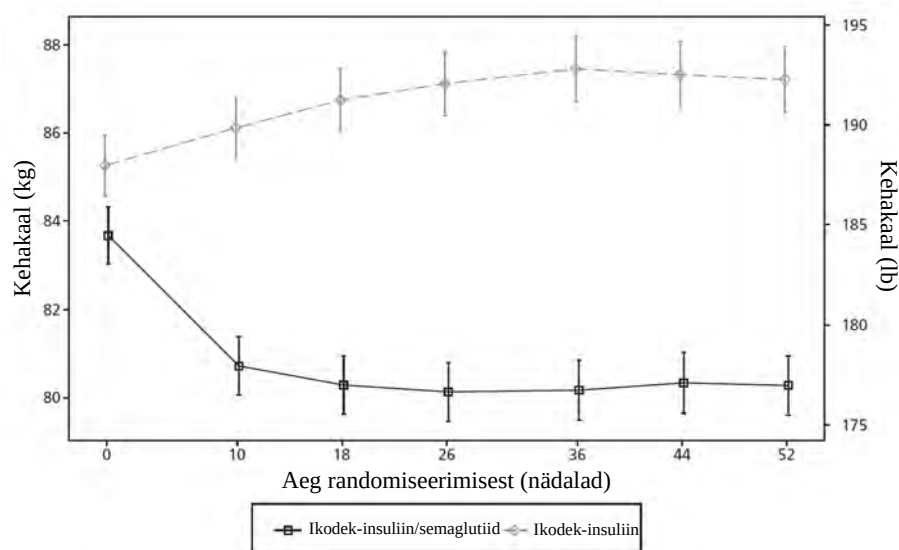
III faasi uuringutes oli 2. tüüpi diabeediga patsientide senist diabeediravi mitteinsuliinidega (välja arvatud gliiniidid, sulfonüüluuread ja DPP-4 inhibiitorid, mille kasutamine katkestati) võimalik jätkata samal annusetasemel.

Üleminek basaalsuliinilt: ikodek-insuliin/semaglutiid võrreldes ikodek-basaalsuliiniga üks kord nädalas (uuring 4591- COMBINE 1)

52-nädalane randomiseeritud, avatud kliiniline uuring viidi läbi 2. tüüpi diabeediga patsientidega, kelle glükoosisisaldus ei allunud piisavalt ravile basaalsuliiniga ning kes randomiseeriti saama ikodek-insuliini/semaglutiidi või ikodek-insuliini, kõik koos suukaudsete diabeediravimitega (93,6%) või ilma (6,4%). Ravieelselt oli patsientide keskmine diabeedi kestus 15,34 aastat, keskmine HbA_{1c} 8,22% ja keskmine KMI 29,90 kg/m².

Uuringu olulisemad tulemused on toodud joonisel 1 ja tabelis 3.





Keskmine (sümbol) $\pm$ standardviga keskmisest (vearibad).

Joonis 1. HbA_{1c} keskmine muutus ravinädalas (ülemine) ja kehakaal ravinädalas (alumine) – COMBINE 1

Tabel 3. Avatud (52 nädalat) kliinilise uuringu tulemused, milles võrreldi üks kord nädalas manustatavat ikodek-insuliini/semaglutiiidi üks kord nädalas manustatava ikodek-insuliiniga 2. tüüpi diabeediga osalejatel, kelle glükoosisisaldus ei allu piisavalt ravile iga päev manustatava basaalsuliiniga – COMBINE 1

	Ikodek-insuliin/semaglutiid	Ikodek-insuliin
N (täielik analüüsikogum)	646	645
HbA _{1c} (%)		
Algväärtus (keskmine)	8,22	8,22
Uuringu lõpp*	6,67	7,33
Muutus algväärtusest 52. nädalal*	-1,55	-0,89
Hinnanguline erinevus [95% CI]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA _{1c} sihtmärgid		
< 7% ilma 2. või 3. taseme hüpodükeemiata ja kehakaalu tõusuta	55,7	10,2
Hinnanguline šansside suhe [95% CI]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	
Paastuplasma glükoosisisaldus (mmol/l)		
Uuringu lõpp*	6,92	7,06
Muutus algväärtusest 52. nädalal*	-1,68	-1,54
Hinnanguline erinevus [95% CI]	-0,14 [-0,38; 0,10] ^b	
Aeg vahemikus 3,9...10,0 mmol/l (70...180 mg/dl) (%)		
48...52. nädal*	73,3	61,8
Hinnanguline erinevus [95% CI]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Kehakaal (kg)		
Algväärtus (keskmine)	83,67	85,26
Muutus algväärtusest 52. nädalal*	-3,70	1,89
Hinnanguline erinevus [95% CI]	-5,59 [-6,14; -5,04] ^a	
Hüpodükeemiaepisoodide esinemissagedus patsiendiaasta kohta*		
2. või 3. tase (patsientide protsent*)	7,1	20,8
Hüpodükeemia määr	0,153	0,68

	Ikodek-insuliin/semaglutiid	Ikodek-insuliin
Hinnanguline kordajate suhe [95% CI]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Iganädalane basaaliinsuliini annus (Ü)		
50...52. nädal (keskmine)*	182	355
Hinnanguline erinevus [95% CI]	-172 [-190; -155] ^b	

*Vähimruutude keskmine

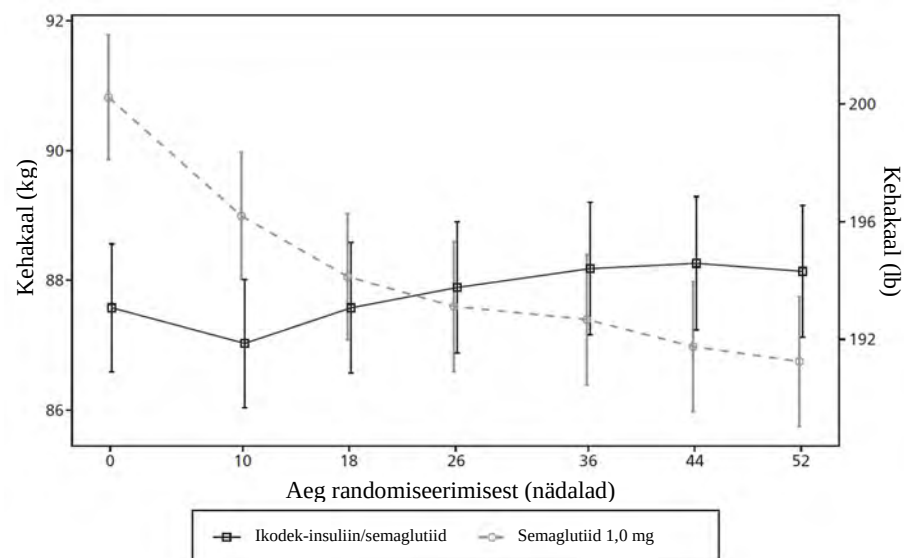
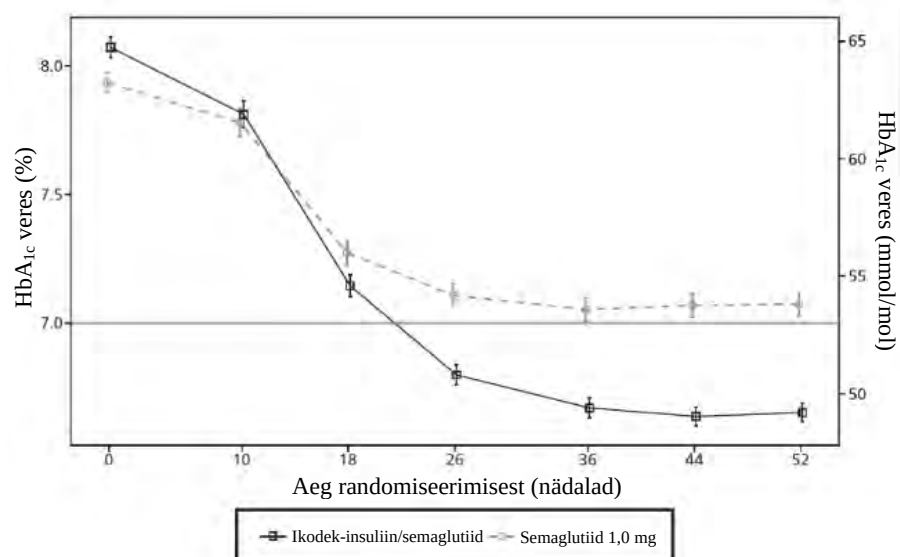
^a Kontrollitud mitmesuse suhtes.

^b Mitmesuse suhtes kontrollimata.

^c 11,5% vastab ligikaudu 166 minuti võrra pikemale ajale päevas, mil väärtused püsisid etteantud vahemikus.

Üleminek GLP-1 retseptori agonistilt: ikodek-insuliin/semaglutiid võrreldes GLP-1 retseptori agonistiga (uuring 4592-COMBINE 2)

52-nädalases randomiseeritud, avatud kliinilises uuringus võrreldi ikodek-insuliini/semaglutiidi ohutust ja efektiivsust üks kord nädalas manustatava semaglutiidiga 2. tüüpi diabeediga patsientidel, kellel oli ebapiisav glükeemiline kontroll GLP-1 retseptori agonistiga. Uuringus hinnati mõlema ravi efektiivsust koos suukaudsete diabeediravimitega (95,6%) või ilma (4,4%). Ravieelselt oli patsientidel diabeedi keskmine kestus 12,64 aastat, keskmine HbA_{1c} 8,0% ja keskmine KMI 31,11 kg/m².



Keskmine (sümbol) ± standardviga keskmisest (vearibad).

Joonis 2. HbA_{1c} keskmine muutus ravinädalas (ülemine) ja kehakaal ravinädalas (alumine) – COMBINE 2

Tabel 4. Avatud (52 nädalat) kliinilise uuringu tulemused, milles võrreldi üks kord nädalas manustatavat ikodek-insuliini/semaglutüidi üks kord nädalas manustatava semaglutüidiga 2. tüüpi diabeediga osalejatel, kelle glükoosisisaldus ei allunud piisavalt ravile GLP-1 retseptori agonistiga – COMBINE 2

	Ikodek-insuliin/semaglutiid	Semaglutiid 1,0 mg
N (täielik analüüsikogum)	342	341
HbA _{1c} (%)		
Algväärtus (keskmine)	8,07	7,93
Uuringu lõpp*	6,65	7,10
Muutus algväärtusest 52. nädalal*	-1,35	-0,90
Hinnanguline erinevus [95% CI]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Patsiendid (%), kes saavutasid HbA _{1c} sihtmärgid		
< 7% ilma 2. või 3. taseme hüpodükeemiata ja ilma kehakaalu tõusuta 52. nädalal*	30,2	40,5
Hinnanguline šansside suhe [95% CI]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	
Paastuplasma glükoosisisaldus (mmol/l)		
Uuringu lõpp*	6,98	8,05
Muutus võrreldes ravieelsega*	-2,48	-1,41
Hinnanguline erinevus [95% CI]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Kehakaal (kg)		
Algväärtus (keskmine)	87,58	90,82
Muutus algväärtusest 52. nädalal*	0,84	-3,70
Hinnanguline erinevus [95% CI]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
Hüpodükeemiaepisoodide esinemissagedus patsiendiaasta kohta*		
2. või 3. tase (patsientide protsent*)	3,5	3,8
Hüpodükeemia määr	0,0399	0,0334
Hinnanguline kordajate suhe [95% CI]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

* Vähimruutude keskmine

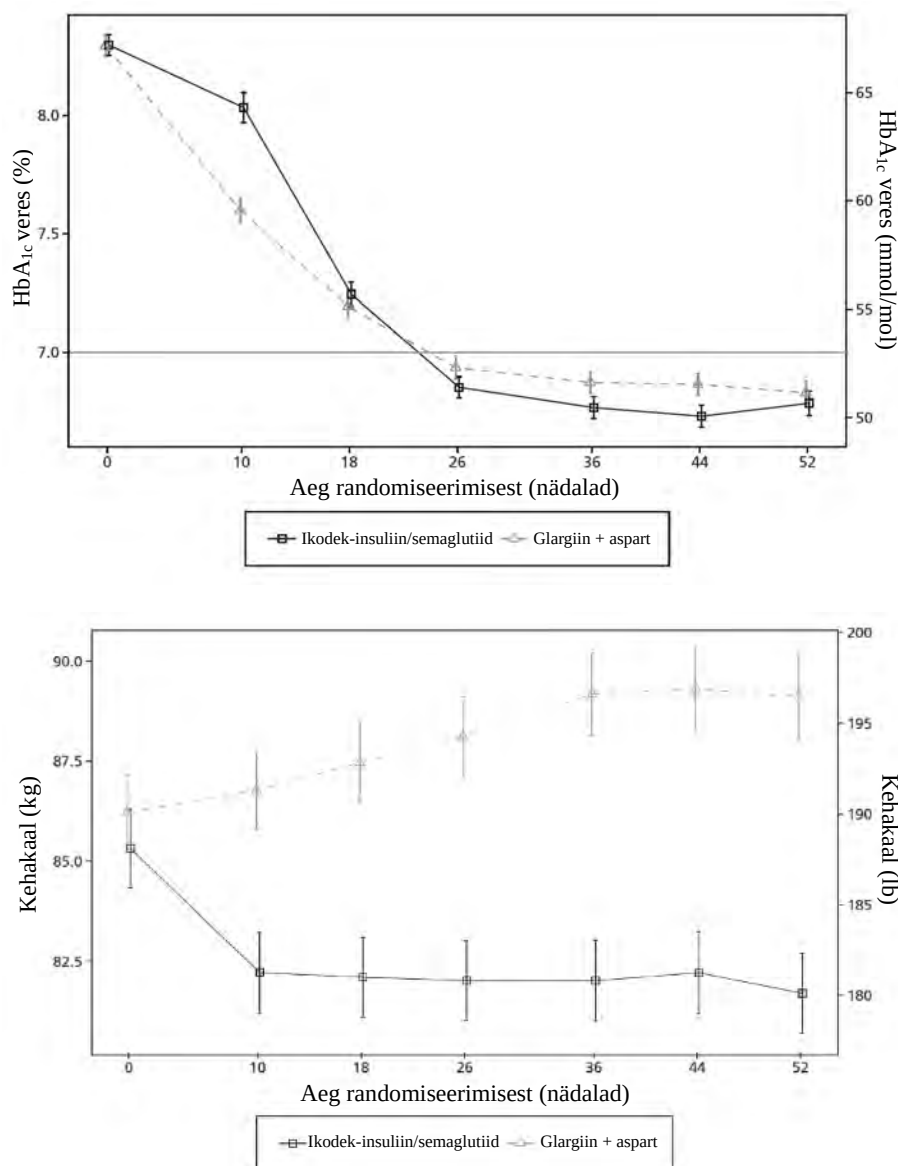
^a Kontrollitud mitmesuse suhtes.

^b Mitmesuse suhtes kontrollimata.

Üleminek insuliini raviskeemilt, mis sisaldas basaalsuliini: ikodek-insuliin/semaglutiid võrreldes basaali- ja boolusinsuliini raviskeemiga (uuring 4593- COMBINE 3).

52-nädalane randomiseeritud, avatud kliiniline uuring viidi läbi 2. tüüpi diabeediga patsientidega, kelle glükoosisisaldus ei allunud piisavalt ravile basaalsuliiniga all ning kes randomiseeriti saama insuliini ikodek-insuliini/semaglutüidi või basaali- ja boolusinsuliini raviskeemi, kõik koos suukaudsete diabeediravimitega (95,3%) või ilma (4,7%). Basaali- ja boolusinsuliini raviskeem koosnes igapäevasest basaalsuliinist (glargiin-insuliin 100 ühikut/ml) kombinatsioonis boolusinsuliiniga (aspart-insuliin). Ravieelselt oli patsientide keskmine diabeedi kestus 14,42 aastat, keskmine HbA_{1c} 8,30% ja keskmine KMI 30,39 kg/m².

Uuringu olulisemad tulemused on toodud joonisel 3 ja tabelis 5.



Keskmine (sümbol) ± standardviga keskmisest (vearibad).

Joonis 3. HbA_{1c} keskmine muutus ravinädalate järgi (ülemine) ja kehakaal ravinädalate järgi (alumine) – COMBINE 3

Tabel 5. Avatud (52 nädalat) kliinilise uuringu tulemused, milles võrreldi üks kord nädalas manustatavat ikodek-insuliini/semaglutiiidi iga päev manustatava glargiin-insuliini ja aspart-insuliini kombinatsiooniga 2. tüüpi diabeediga osalejatel, kelle glükoosisaldus ei allunud piisavalt ravile iga päev manustatava basaalsuliiniga – COMBINE 3

Patsiendid, kes saavutasid HbA _{1c} sihtmärgid		
< 7% ilma 2. või 3. taseme hüpoglükeemiata ja kehakaalu tõusuta*	50,1	5,95
Hinnanguline erinevus [95% CI]		
Muutus algväärtusest 52. nädalal*	-1,47	-1,40
Uuringu lõpp*	6,83	6,89
Algväärtus (keskmine)	8,30	8,29
HbA _{1c} (%)		
N (täielik analüüsikogum)	340	339
Ikodek-insuliin/semaglutiid		
Basaal- ja boolusinsuliini raviskeem		

	Ikodek- insuliin/semaglutiid	Basaal- ja boolusinsuliini raviskeem
Hinnanguline šansside suhe [95% CI]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	
Paastuplasma glükoosisisaldus (mmol/l)		
Uuringu lõpp*	7,12	7,10
Muutus algväärtusest 52. nädalal*	-1,56	-1,58
Hinnanguline erinevus [95% CI]	0,02 [-0,34; 0,38] ^b	
Aeg vahemikus 3,9...10,0 mmol/l (70...180 mg/dl) (%)		
48...52. nädal*	68,6	66,4
Hinnanguline erinevus [95% CI]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{c d}	
Kehakaal (kg)		
Algväärtus (keskmine)	85,32	86,22
Muutus algväärtusest 52. nädalal*	-3,56	3,16
Hinnanguline erinevus [95% CI]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^b	
Hüpopglükeemiaepisoodide esinemissagedus patsiendiaasta kohta*		
2. või 3. tase (patsientide protsent*)	10,0	58,5
Hüpopglükeemia määr	0,257	2,18
Hinnanguline kordajate suhe [95% CI]	0,12 [0,08; 0,17] ^b	
Iganädalane insuliiniannus (kokku) (Ü)		
50...52. nädal (keskmine)*	196	466
Hinnanguline erinevus [95% CI]	-270 [-303; -236] ^b	

* Vähimruutude keskmine

^a Kontrollitud mitmesuse suhtes. Mittehalvemuse piirmäär 0,3 protsendipunkti.

^b Kontrollitud mitmesuse suhtes.

^c Mitmesuse suhtes kontrollimata.

^d 2,21% vastab ligikaudu 31 minutile.

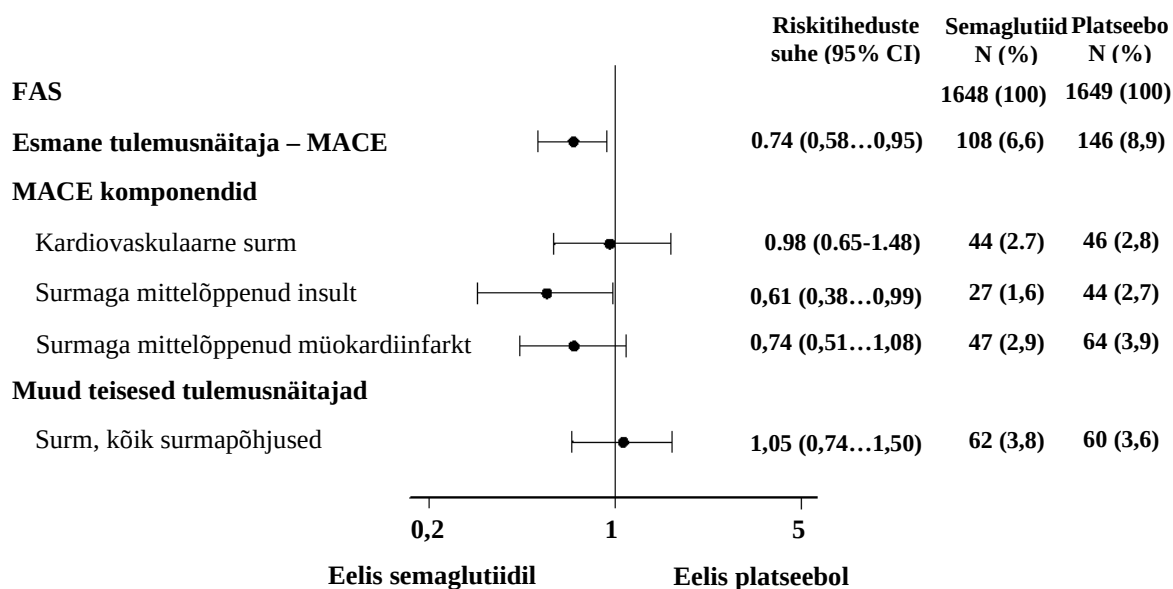
Kardiovaskulaarsed ravitulemused programmis SUSTAIN (semaglutiid)

Ikodek-insuliini/semaglutiidiga ei ole kardiovaskulaarseid tulemusnäitajadi kliinilistes uuringutes hinnatud. Uuringus SUSTAIN 6 hinnati semaglutiidi, ikodek-insuliini/semaglutiidi üksikkomponendi toimet kardiovaskulaarsetele juhtudele 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel, kellel oli südame-veresoonkonna haigus või südame-veresoonkonna haiguse risk (kardiovaskulaarsete ravitulemuste uuring üks kord nädalas manustatava subkutaanse semaglutiidiga).

Uuring SUSTAIN 6 oli 104-nädalane topeltpime platseebokontrolliga uuring 3297 kõrge kardiovaskulaarse riskiga 2. tüüpi diabeediga patsiendiga. Need patsiendid randomiseeriti saama kas subkutaanset semaglutiidi 0,5 mg üks kord nädalas, subkutaanset semaglutiidi 1 mg üks kord nädalas või vastavat platseebot lisaks tavaravile, mida seejärel jälgiti 2 aastat.

Uurigu populatsioon liigitati vanuse järgi: 1598 patsienti (48,5%) ≥65 aastat, 321 (9,7%) ≥75 aastat ja 20 (0,6%) ≥85 aastat. 2358 patsiendil oli normaalne neerufunktsioon või kerge neerukahjustus, 832-l mõõdukas ja 107 tõsine või lõppstaadiumi neerukahjustus. 61% olid meessoost, keskmine vanus oli 65 aastat ja keskmine kehamassiindeks oli 33 kg/m². Keskmine diabeedi kestvus oli 13,9 aastat.

Esmaseks tulemusnäitajaks oli aeg randomiseerimisest kuni ükskõik millise olulise kardiovaskulaarse sündmuse episoodini (*Major Adverse Cardiovascular Event*, MACE): kardiovaskulaarne surm, surmaga mittelõppenud südamelihaseinfarkt või surmaga mittelõppenud insult (joonis 4).



Joonis 4. Foresti analüüsidiagramm: analüüs aja kohta liittulemusnäitajani, selle komponentideni ja surmani kõigil põhjustel (SUSTAIN 6)

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama ikodek-insuliini/semaglutiidiga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta 2. tüüpi diabeedi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Immunogeensus

2. tüüpi diabeediga patsientidel põhjustas ravi ikodek-insuliini/semaglutiidiga ravimivastaste antikehade teket nii subkutaanse ikodek-insuliini kui ka semaglutidi vastu. Varem insuliini mittekasutanud patsientidest tekkisid 68,2%-l ikodek-insuliini vastased antikehad (COMBINE 2). 72,5%-l varem insuliiniga ravitud patsientidest tekkisid insuliinivastased antikehad (COMBINE 1). Enamikul ikodek-insuliini vastaste antikehadega patsientidest tekkis ristreaktsioon ka iniminsuliini suhtes. Ravimivastaste antikehade tiitrid saavutasid tiptaseme varakult – 6...10 nädalat pärast ravi algust – ning hakkasid seejärel langema.

Ikodek-insuliini vastased antikehad ei tundunud olevat seotud suurenenud riskiga süstekoha reaktsioonide, ülitundlikkuse ega hüpoglükeemiaepisoodide tekkeks. Juhtude piiratud arvu tõttu ei saanud teha kindlaid järeldusi antikehade tiitrite algtasemelt toimunud muutuste korrelatsiooni kohta efektiivsuse parameetritega. Kuid immunogeensususe leiud ikodek-insuliini kliinilise arendusprogrammi 26. nädalal ei näidanud korrelatsiooni ikodek-insuliini vastaste antikehade muutuste ja efektiivsuse parameetrite vahel.

Semaglutiidivastaseid antikehi tekkis ravi ajal ikodek-insuliini/semaglutiidiga harva – vaid 1,4%-l patsientidest tekkisid peamiselt mööduvad semaglutiidivastaseid antikehad. Juhtude arv oli liiga väike, et võimaldada nõuetekohaselt hinnata seost efektiivsuse ja ohutuse parameetritega. Subkutaanse semaglutidi kliinilises arendusprogrammis ei tuvastatud mõju semaglutidi kontsentratsioonile, HbA_{1c}-le või semaglutidi ohutusprofiilile ning ei ilmnenu seost immunogeensususega seotud kõrvaltoimetega.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Järgnev kajastab ikodek-insuliini/semaglutidi farmakokineetilisi omadusi, välja arvatud, kui on märgitud, et esitatud andmed pärinevad ainult ikodek-insuliini või semaglutidi manustamisest.

Ikodek-insuliini/semaglutiidi farmakokineetiline profiil on kooskõlas üks kord nädalas annustamisega ning ikodek-insuliini ja semaglutiidi kliiniline tasakaalukontsentratsioon saavutatakse pärast 3...4 nädala möödumist iganädalase manustamise alustamisest.

Ravimivastaste antikehade toimet ei peeta semaglutiidi ega ikodek-insuliini farmakokineetika suhtes kliiniliselt oluliseks.

Imendumine

Kliinilise farmakoloogia uuringutes ei mõjutanud ikodek-insuliini ja semaglutiidi kogukontsentratsiooni (suhtelist biosaadavust) kliiniliselt oluliselt selle manustamine ikodek-insuliini/semaglutiidina võrreldes ikodek-insuliini ja semaglutiidi eraldi manustamisega.

Ikodek-insuliini/semaglutiidi manustamise ja ikodek-insuliini eraldi manustamise järgselt ei täheldatud ikodek-insuliini hinnangulise maksimaalse kontsentratsiooni ja maksimaalse kontsentratsiooni saavutamise aja osas kliiniliselt olulisi erinevusi.

Semaglutiidi maksimaalne kontsentratsioon oli kõrgem (pärast ühekordset annust kuni 2 korda ja tasakaalukontsentratsioonil hinnanguliselt 1,5 korda) ning aeg maksimaalse kontsentratsiooni saavutamiseni oli lühem pärast ikodek-insuliini/semaglutiidi manustamist võrreldes semaglutiidi eraldi manustamisega.

Jaotumine

Ikodek-insuliin ja semaglutiid seonduvad ulatuslikult plasmavalkudega (mõlemad > 99%).

Biotransformatsioon

Ikodek-insuliini lagunemine on samasugune kui humaaninsuliinil; kõik tekkivad metaboliidid on inaktiivsed.

Semaglutiid metaboliseerub ulatuslikult peptiidi põhiahela proteolüütilise lõhustumise ja sellele järgneva rasvhappe kõrvalahela beeta-oksüdatsiooni käigus. Arvatavalt osaleb semaglutiidi metabolismis neutraalse endopeptidaasi (NEP) ensüüm.

Eritumine

Ikodek-insuliini ja semaglutiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 1 nädal pärast subkutaanset manustamist.

Kliinilises uuringus radioloogilise märgistusega semaglutiidi ühekordse subkutaanse annusega leiti, et semaglutiidiga seotud materjal eritus peamiselt uriini ja väljaheitega; ligikaudu 2/3 semaglutiidiga seotud materjalist eritus uriiniga ja ligikaudu 1/3 väljaheitega. Ligikaudu 3% annusest eritus uriiniga muutumatul kujul semaglutiidina. 2. tüüpi diabeediga patsientidel oli semaglutiidi kliirens ligikaudu 0,05 l/h. Semaglutiidi eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 1 nädal, mistõttu leidub semaglutiidi vereringes ligikaudu 5 nädala vältel pärast viimast annust.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Ikodek-insuliini kontsentratsioon suureneb uuritud annusevahemikus (40...350 Ü) proportsionaalselt ikodek-insuliini/semaglutiidi annusega. Semaglutiidi kontsentratsioon suureneb uuritud annusevahemikus (0,1...1 mg) ligikaudu proportsionaalselt ikodek-insuliini/semaglutiidi annusega.

Patsientide erirühmad

Vanus, sugu ja etniline päritolu

Vanus (22...87 aastat), sugu, rass (valgenahalised, mustanahalised või afroameeriklased, hiinlased, jaapanlased ja muud asiaadid) ja rahvus (hispaanlased või latiinod, mittehispaanlased või mittelatiinod) ei avaldanud populatsiooni farmakokineetika analüüsi tulemuste põhjal ikodek-insuliinile/semaglutiidi farmakokineetikale kliiniliselt olulist mõju.

Neerukahjustus

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal säilivad ikodek-insuliini ja semaglutiidi farmakokineetilised omadused pärast ikodek-insuliini/semaglutiidi manustamist ning normaalse neerufunktsiooniga osalejate ja neerukahjustusega patsientide vahel kliiniliselt olulised erinevused puuduvad, kuigi kogemused lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel on piiratud.

Ikodek-insuliin

Ikodek-insuliini farmakokineetika ei erine neerukahjustusega ja tervetel patsientidel.

Semaglutiid

Neerukahjustus ei mõjuta semaglutiidi farmakokineetikat kliiniliselt olulisel määral. Selle tõestamiseks võrreldi semaglutiidi ühekordset annust 0,5 mg erineva raskusastmega neerukahjustusega patsientidel (kerge, mõõduka või raske neerukahjustus või dialüüsi saavad patsiendid) ning normaalse neerufunktsiooniga osalejatel. Lisaks leidis see IIIa faasi kliinilistest uuringutest kogutud andmete põhjal kinnitust 2. tüüpi diabeedi ja neerukahjustusega osalejate puhul, ehkki kasutamiskogemused lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel olid piiratud.

Maksakahjustus

Ikodek-insuliin

Ikodek-insuliini farmakokineetika ei erine maksakahjustusega ja tervetel patsientidel.

Semaglutiid

Maksakahjustus ei mõjuta semaglutiidi kontsentratsiooni. Semaglutiidi farmakokineetikat hinnati erineva raskusega maksakahjustusega patsientidel (kerge, mõõdukas, raske) võrreldes normaalse maksafunktsiooniga osalejatel uuringus, kus kasutati semaglutiidi ühekordset subkutaanset annust 0,5mg.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Korduvtoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud ikodek-insuliini/semaglutiidiga seotud ohutusprobleeme inimesele.

Ikodek-insuliin

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ega reproduktsoonitoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud üksikkomponendi ikodek-insuliiniga seotud ohutusprobleeme inimesele. Ikodek-insuliini mitogeense ja metaboolse potentsuse suhe on võrreldav humaaninsuliini omaga.

Semaglutiid

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse ega genotoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud üksikkomponendi semaglutiidiga seotud ohutusprobleeme inimesele.

Närilistel täheldatud mitteletaalsed kilpnäärme C-rakulised kasvaja kuuluvad GLP-1 retseptori agonistide ravimirühma kõrvaltoimete hulka. Rottide ja hiirtega läbi viidud 2-aastastes kantserogeensusuuringutes põhjustas semaglutiid kliinilisele ekspositsioonile vastava ekspositsiooni korral kilpnäärme C-rakulisi kasvajaid. Teisi raviga seotud kasvajaid ei täheldatud. Näriliste C-rakulisi kasvajaid põhjustab mittegenotoksiline spetsiifiline GLP-1 retseptori vahendatud mehhanism, mille

suhtes närilised on eriti tundlikud. Selle asjakohasus inimeste suhtes on arvatavalt vähene, aga seda ei saa täielikult välistada.

Rottidega läbi viidud fertiilsusuuringutes ei mõjutanud semaglutiid paaritumisvõimet ega isaste rottide viljakust. Emastel rottidel täheldati innaperioodi pikenemist ja kollaskehade (ovulatsioonide) väikest vähenemist annuste korral, mis olid seotud emaslooma kehakaalu kaotusega.

Rottidega läbi viidud embrüo ja loote arengule avalduva mõju uuringutes põhjustas semaglutiid kliiniliselt olulistest ekspositsioonidest madalamate korral embrüotoksilisust. Semaglutiid põhjustas emasloomade kehakaalu märkimisväärset langust ning vähendas embrüote ellujäämist ja kasvu. Loodete puhul täheldati raskeid skeleti ja sisikonna väärarenguid, muu hulgas esines neid pikkades luudes, ribides, selgroolülides, sabas, veresoontes ning ajuvatsakestes. Toimemehhanismi hindamised osutasid sellele, et embrüotoksilisus hõlmas embrüo toitainete varustuse häirumist rebukotis, mida vahendas GLP-1 retseptor. Lähtudes rebukoti anatoomia ja funktsiooni liikidevahelistest erinevustest ning GLP-1 retseptori vähesest ekspressioonist mitteinimprimaatide rebukotis, ei ole see mehhanism inimeste puhul tõenäoliselt asjakohane. Siiski ei saa välistada semaglutidi toimet embrüole.

Küülikute ja jaava makaakidega läbi viidud arengutoksilisuse uuringutes täheldati kliiniliselt oluliste ekspositsioonide korral sagedasemat tiinuse katkemist ning veidi suuremat loote anomaaliat esinemissagedust. Need leiud olid kooskõlas emasloomade kehakaalu märkimisväärse langusega kuni 16% ulatuses. Ei ole teada, kas need kõrvalmõjud on seotud GLP-1 otsesel toimel vähenenud emaslooma alanenud toidu tarbimisega.

Jaava makaakidel hinnati postnataalset kasvu ja arengut. Sünnikaal oli veidi väiksem, kuid kasv normaliseerus laktatsiooniperioodil.

Noorrottidel põhjustas semaglutiid suguküpsuse hilistumist nii isaste kui ka emaste rottide korral. Vastav hilistumine ei mõjutanud kummagi soo fertiilsust ja paljunemisvõimet ega emasloomade tiinuse püsijäämist.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tsinkatsetaat
Glütserool (E 422)
Fenool
Metakresool
Naatriumkloriid
Naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks) (E 524)
Vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) (E 507)
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

Kyinsu't ei tohi lisada infusioonivedelikele.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Kõlblikkusaeg pärast pen-süstli esmast avamist

Pärast esmast avamist või tagavaraks kaasaskandmisel võib ravimit säilitada maksimaalselt:

- 6 nädalat (Kyinsu (700 ühikut + 2 mg)/ml süstelahus pen-süstlis (0,43 ml)).
- 8 nädalat (Kyinsu (700 ühikut + 2 mg)/ml süstelahus pen-süstlis (1,5 ml ja 1 ml)).

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Võib hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida pen-süstel korgiga kaetult valguse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Enne esmast avamist:

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda. Hoida eemal jahutuselemendist.

Hoida pen-süstel korgiga kaetult valguse eest kaitstult.

Pärast esmast avamist või tagavaraks kaasaskandmisel

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

0,43 ml, 1 ml või 1,5 ml lahust kolbampullis (I tüüpi klaas) koos kolviga (klorobutüül) ja lamineeritud kummikorgiga (bromobutüül), mitmeannuselises ühekordses pen-süstlis, mis on valmistatud polüpropüleenist, polüoksümetüleenist, polükarbonaatakrülnitriilbutadienstüreenist ja akrülnitriilbutadienstüreenist.

Pen-süstel on mõeldud kasutamiseks 30G, 31G ja 32G ühekordselt kasutatavate nõeltega, mille pikkus on kuni 8 mm.

Pen-süstli korpus on roheline ja selle roosal etiketil on sinine lahter, milles on märgitud ravimi tugevus. Välispakend on roosa ja ravimvormi tugevus on märgitud sinises lahtris.

Pakendi suurused

Kyinsu pen-süstel sisaldab 300 ühikut ikodek-insuliini ja 0,86 mg semaglutiidi 0,43 ml lahuses

- 1 pen-süstel ilma nõelteta.
- 1 pen-süstel ja 6 ühekordset nõela NovoFine Plus.

Kyinsu pen-süstel, mis sisaldab 700 ühikut ikodek-insuliini ja 2 mg semaglutiidi 1 ml lahuses

- 1 pen-süstel ilma nõelteta.
- 1 pen-süstel ja 9 ühekordset nõela NovoFine Plus.

Kyinsu pen-süstel sisaldab 1050 ühikut ikodek-insuliini ja 3 mg semaglutiidi 1,5 ml lahuses

- 1 pen-süstel ilma nõelteta.
- 1 pen-süstel ja 9 ühekordset nõela NovoFine Plus.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravim on kasutamiseks ainult ühele isikule.

Kyinsu't ei tohi kasutada, kui lahus ei ole selge ja värvitu või peaaegu värvitu.

Kyinsu't ei tohi kasutada, kui see on külmunud.

Enne iga süstimist tuleb kinnitada uus nõel.

Nõelu ei tohi korduskasutada. Nõelad tuleb kohe pärast kasutamist ära visata.

Ummistunud nõela korral peab patsient järgima pakendi infolehe lõpus olevat kasutusjuhendit.

Üksikasjalikku kasutusjuhendit vaadake pakendi infolehe lõpust.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBRID

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. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev:

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISTE TOIMEAINETE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogiliste toimeainete tootja nimi ja aadress

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

Müügiloa hoidja annab enne turuletoomist õppejuhendi, mis on suunatud kõigile Kyinsu'ga ravitavatele patsientidele. Õppejuhendi eesmärk on tõsta teadlikkust ja kirjeldada kasutamise põhiküsimusi, et vähendada ravivigade riski segiajamise tõttu ning üleminekul teistelt süstitavatel diabeediravimitelt üks kord nädalas manustatavale Kyinsu'le 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel.

Õppejuhend sisaldab teavet ja juhiseid järgmiste põhielementide kohta:

Ravivea vältimiseks üleminekul teise süstitava diabeediravimi kasutamisel:

- Juhised, mis näitavad, et Kyinsu annuse kohandamine erineb teiste süstitavate diabeediravimite annuse kohandamisest.
- Juhised igapäevase annustamisskeemi rangelt järgimiseks, nagu tervishoiuteenuse osutaja on määranud.
- Juhised, et kontrollida, mitu skaalajaotist on valitud enne igapäevase annuse süstimist.
- Juhised annuse valimiseks: alati tuleb kasutada annuse näidikut ja annuse osutit. Ära loendage annuse valimiseks pen-süstli klõpsatusi.

Segiajamisest tingitud ravivigade vältimiseks:

- Juhised kontrollida alati enne iga süstimist toote etiketti, et vältida Kyinsu juhuslikku segiajamist teiste süstitavate diabeediravimitega.

Enne õppematerjali levitamist liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama õppematerjali lõpliku sisu ja teavituskava vastava liikmesriigi pädeva ametiasutusega.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISPAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Kyinsu (700 ühikut + 2 mg)/ml süstelahus pen-süstlis
insulinum icodecum/semaglutidum

2. TOIMEAINETE SISALDUS

1 ml lahust sisaldab 700 ühikut ikodek-insuliini ja 2 mg semaglutiidi.

Üks pen-süstel sisaldab 300 ühikut ikodek-insuliini ja 0,86 mg semaglutiidi 0,43 ml lahuses.

Üks pen-süstel sisaldab 700 ühikut ikodek-insuliini ja 2 mg semaglutiidi 1 ml lahuses.

Üks pen-süstel sisaldab 1050 ühikut ikodek-insuliini ja 3 mg semaglutiidi 1,5 ml lahuses.

10 skaalajaotisele vastav annus sisaldab 10 ühikut ikodek-insuliini ja 0,029 mg semaglutiidi.

3. ABIAINED

Tsinkatsetaat, glütserool, fenool, metakresool, naatriumkloriid, naatriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks), süstevesi. Lisateavet lugege pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus

FlexTouch

1 × 0,43 ml pen-süstel

1 × 0,43 ml pen-süstel ja 6 ühekordset nõela

1 × 1 ml pen-süstel

1 × 1 ml pen-süstel ja 9 ühekordset nõela

1 × 1,5 ml pen-süstel

1 × 1,5 ml pen-süstel ja 9 ühekordset nõela

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
subkutaanne

üks kord nädalas

Pen-süstel näitab skaalajaotisele vastavat annust.
Üks tähis võrdub 10 skaalajaotisega.

Avada siit

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Kasutage ainult selget, värvitut või peaaegu värvitut lahust.

Ainult ühel isikul kasutamiseks.

Kasutage igaks süsteks uut nõela.

Pakend ei sisalda nõelu.

8. KÕBLIKKUSAEG

EXP/

Pärast esmast avamist: Kasutada 6 nädala jooksul (0,43 ml pen-süstel)

Pärast esmast avamist: Kasutada 8 nädala jooksul (1 ml ja 1,5 ml pen-süstlid)

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda.

Pärast esmast avamist:

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Võib hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Hoida pen-süstlit korgiga kaetult valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKkinUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE
--

Pärast iga süstimist visake nõel ohutult ära.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS
--

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

12. MÜÜGILOA NUMBRID

EU/1/25/1992/001 Üks 0,43 ml pen-süstel nõelteta
EU/1/25/1992/002 Üks 0,43 ml pen-süstel (6 ühekordselt kasutatavat nõela)
EU/1/25/1992/003 Üks 1 ml pen-süstel nõelteta
EU/1/25/1992/004 Üks 1 ml pen-süstel (9 ühekordselt kasutatavat nõela)
EU/1/25/1992/005 Üks 1,5 ml pen-süstel nõelteta
EU/1/25/1992/006 Üks 1,5 ml pen-süstel (9 ühekordselt kasutatavat nõela)

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

kyinsu

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

PEN-SÜSTLI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Kyinsu (700 ühikut + 2 mg)/ml süstelahus
insulinum icodecum/semaglutidum
FlexTouch
s.c.

2. MANUSTAMISVIIS

subkutaanne
üks kord nädalas

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. MUU

Novo Nordisk A/S

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Kyinsu (700 ühikut + 2 mg)/ml süstelahus pen-süstlis ikodek-insuliin/semaglutiid (*insulinum icodecum/semaglutidum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Kyinsu ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Kyinsu kasutamist
3. Kuidas Kyinsu't kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Kyinsu't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Kyinsu ja milleks seda kasutatakse

Kyinsu on diabeediravim, mis sisaldab kahte toimeainet:

- Ikodek-insuliin: asendusinsuliin, mis toimib samamoodi nagu kehas toodetud insuliin, kuid toimeaeg on pikem. See aitab kontrollida veresuhkru sisaldust teie kehas.
- Semaglutiid: raviaine, mis toimib kehas nagu GLP-1 hormoon. See vähendab veresuhkru sisaldust, kui see on liiga kõrge.

Kyinsu't kasutatakse veresuhkru reguleerimiseks 2. tüüpi diabeediga täiskasvanutel, kellel ei ole basaalsuliini või glükagoonilaadse peptiid-1 (GLP-1) kasutamisel veresuhkru sisaldus kontrolli all. Kyinsu't kasutatakse diabeedi raviks koos dieedi, füüsilise koormuse tõstmise ja suukaudselt võetavate diabeediravimitega.

2. Mida on vaja teada enne Kyinsu kasutamist

Kyinsu't ei tohi kasutada

- kui olete isodek-insuliini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Kyinsu **kasutamist** pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega:

- kui teil on 1. tüüpi diabeet – seisund, mille korral teie keha ei tooda piisavalt insuliini.
- kui teil on diabeetiline ketoatsidoos – suhkurtõve tüsistus, mis põhjustab vere liigset happelisust.
- kui teil on madal veresuhkru sisaldus. See võib tekkida, kui Kyinsu annus on liiga suur, kui teil jääb söögikord vahele või kui teil on ettenägematu tugev füüsiline pingutus – järgige infolehe lõpus toodud nõuandeid „Liiga madal veresuhkru sisaldus (hüpoglükeemia)“.
- kui teil on kõrge veresuhkru sisaldus – järgige infolehe lõpus toodud nõuandeid „Liiga kõrge veresuhkru sisaldus (hüperglükeemia)“;

- teil on raske südamepuudulikkus.
- te võtate pioglitasooni. Pioglitasooni kasutamine koos insuliiniga nõuab erilist tähelepanu, vt allpool lõik „Muud ravimid ja Kyinsu“;
- teil on silmaprobleeme. Veresuhkru kontrolli kiire paranemine võib põhjustada ajutist diabeetilise silmakahjustuse halvenemist. See silmahaigus võib põhjustada diabeediga inimestel nägemise kaotust ja pimedust. Kui teil on silmaprobleeme, pidage nõu oma arstiga.

Veenduge, et kasutate õiget ravimit. Enne iga süstimist kontrollige alati pen-süstli etiketti, et vältida Kyinsu segiajamist teiste ravimitega. Kasutajad, kes on pimedad või halva nägemisega, peaksid saama abi hea nägemisega isikult, kes on saanud väljaõppe pen-süstli kasutamiseks.

Pidage **ravi ajal** Kyinsu'ga nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui teil on:

- tugev ja pidev valu kõhupiirkonnas. See võib olla kõhunäärme põletiku (ägeda pankreatiidi) näht;
- vedelike kadu kehast (vedelikupuudus), nt oksendamise ja kõhulahtisuse korral. Oluline on juua piisavalt vedelikku, eriti Kyinsu'ga saadava ravi esimestel nädalatel; See on eriti tähtis siis, kui teil on neeruprobleeme.
- nahamuutused süstekohas. Süstekohta tuleb regulaarselt vahetada, et vältida muutusi nahaaluses rasvkoos. Sellisteks muutusteks on naha paksenemine või kokkutõmbumine või nahaalused kühmud. Kyinsu ei pruugi väga hästi toimida, kui süstite kühmudega piirkonda (vt lõik 3 „Kuidas Kyinsu't kasutada“). Kui süstite praegu kühmulisse piirkonda, öelge seda oma arstile, enne kui hakkate süstima teise piirkonda. Teie arst võib soovitada kontrollida vere glükoosisisaldust täpsemalt ja kohandada Kyinsu annust või muud diabeediravimit.

Üleminek teistelt süstitavatelt diabeediravimitelt

On oluline alati kontrollida, et süstite ettenähtud annuse, kui vahetate teised iga päev või üks kord nädalas süstitavad diabeediravimid üks kord nädalas manustatava Kyinsu vastu. Järgige alati oma arsti soovitusi selle kohta, kui palju ravimit peate süstima (vt lõik 3). Kui te ei ole kindel, kuidas Kyinsu't kasutada, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Toidu või vedeliku sattumine anesteesia ajal kopsudesse

Mõnedel patsientidel, kes võtavad ravimeid nagu semaglutiid (üks Kyinsu's sisalduvatest toimeainetest), on üldnarkoosi või sügava sedatsiooni ajal olnud probleeme toidu või vedeliku sattumisega maost kopsudesse. Enne protseduuri, mis nõuab üldist anesteasiat või sügavat sedatsiooni, öelge oma tervishoiutöötajale, et te võtate Kyinsu't.

Kyinsu antikehad

Ravi Kyinsu'ga võib põhjustada kehas insuliinivastaste antikehade teket. Need on molekulid, mis võivad mõjutada ravi insuliiniga. Väga harva võib see nõuda Kyinsu annuse muutmist.

Lapsed ja noorukid

Ärge andke seda ravimit alla 18-aastastele lastele või noorukitele. Kyinsu kasutamise kohta sellel vanuserühmal kogemused puuduvad.

Muud ravimid ja Kyinsu

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. Mõned ravimid mõjutavad teie veresuhkru sisaldust – see võib tähendada, et teie Kyinsu annust tuleb muuta.

Kui saate **ravi basaalinisuliini või GLP-1 retseptori agonistiga**, arutage oma arstiga, millal peate ravi basaalinisuliini ja GLP-1 retseptori agonistiga lõpetama, enne kui alustate Kyinsu kasutamist.

Allpool on loetletud kõige levinumad ravimid, mis võivad ravi Kyinsu'ga mõjutada.

Võite vajada Kyinsu väiksemat annust, kui võtate:

- muid diabeediravimeid (suu kaudu või süstitavaid)
- sulfoonamiide – bakteriaalsete infektsioonide raviks

- anaboolseid steroide (nt testosterooni)
- beetablokaatoreid – kõrge vererõhu, südamehaiguste või muude haiguste korral. Need ravimid võivad raskendada madala veresuhkru sisalduse hoiatusmärkide äratundmist (vt teavet käesoleva infolehe lõpus olevas kastis. Liiga madala veresuhkru hoiatusmärgid)
- atsetüülsalitsüülhapet ja muid ravimeid, mida nimetatakse salitsülaatideks – valu ja kerge palaviku raviks
- monoamiini oksüdaasi inhibiitoreid – depressiooni või Parkinsoni tõve raviks
- angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitoreid – mõnede südamehäirete või kõrge vererõhu raviks.

Need ravimid võivad põhjustada veresuhkru sisalduse vähenemist (hüpoglükeemia), kui neid kasutada koos Kyinsu'ga.

Võite vajada Kyinsu suuremat annust, kui võtate:

- danasooli – ovulatsiooni mõjutav ravim
- suukaudseid rasestumisvastaseid vahendeid
- kilpnäärmehormoone – kilpnäärmeprobleemide korral
- kasvuhormooni – kasvuhormooni defitsiidi korral
- glükokortikoide (näiteks kortisooni) – põletiku raviks
- sümpatomimeetikume, näiteks epinefriini (adrenaliin), salbutamooli või terbutaliini – astma raviks
- tiasiide – kõrge vererõhu raviks või kui teie organismi koguneb liiga palju vett (veepeetus).

Need ravimid võivad põhjustada veresuhkru sisalduse suurenemist (hüperglükeemia), kui neid kasutada koos Kyinsu'ga.

Varfariin ja muud sarnased **ravimid**, mida võetakse suu kaudu **vere hüübimise vähendamiseks**. Teil võib olla vaja teha sagedasi vereanalüüse, et kontrollida, kui kiiresti teie veri hüübib.

Oktreotiid ja lanreotiid – akromegaalia puhul, mis on haruldane haigus, mis hõlmab liigset kasvuhormooni. Need võivad teie vere glükoosisisaldust nii tõsta kui ka langetada.

Pioglitason – diabeediravim, mida manustatakse suu kaudu 2. tüüpi diabeedi raviks. Mõnel pikaajalise 2. tüüpi diabeedi ja südamehaiguse või varasema insuldiga patsiendil, keda raviti pioglitasoni ja insuliiniga, tekkis südamepuudulikkus. Teavitage oma arsti kohe südamepuudulikkuse tunnustest, nagu õhupuudus, väsimus, vedelikupeetus, kehakaalu tõus, pahklude turse.

Kyinsu koos alkoholiga

Teie veresuhkru sisaldus võib nii tõusta kui ka langeda, kui tarbite alkoholi. See tähendab, et kui tarbite alkoholi, peate veresuhkru sisaldust kontrollima sagedamini kui tavaliselt.

Rasedus ja imetamine

Seda ravimit ei tohi kasutada raseduse ajal, sest ei ole teada, kas see võib mõjutada sündimata last. Seetõttu on selle ravimi kasutamise ajal soovitatav kasutada tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid. Kui soovite rasestuda, arutage oma arstiga, kuidas ravi muuta, sest peate selle ravimi kasutamise vähemalt 2 kuud varem lõpetama.

Ei ole teada, kas see ravim eritub rinnapiima, ning ohtu lapsele ei saa välistada. Seetõttu ei ole Kyinsu't soovitatav kasutada imetamise ajal. Arst otsustab, kas peaksite lõpetama ravi selle ravimiga või rinnaga toitmise.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Kyinsu tõenäoliselt ei mõjuta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet, kuid see muudab teie veresuhkru sisaldust. Kui veresuhkru sisaldus on liiga madal või liiga kõrge, võib see mõjutada teie autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Samuti võib see vähendada teie keskendumis- või reageerimisvõimet, mis võib ohustada teid või teisi. Pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega:

- teil on veresuhkru sisaldus tihti liiga madal;
- teil on raskusi liiga madala veresuhkru sisalduse äratundmisega.

Kyinsu sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

3. Kuidas Kyinsu't kasutada

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Millal Kyinsu't kasutada

Kyinsu't manustatakse **üks kord nädalas**.

- Süstige Kyinsu't samal nädalapäeval. Et teil oleks lihtsam selle ravimi ainult üks kord nädalas süstimist meeles pidada, on soovitatav märkida kalendrisse valitud nädalapäev.
- Ravimit võib kasutada igal kellaajal.

Kui palju süstida

Teie arst otsustab koos teiega:

- kui palju Kyinsu't te nädalas vajate;
- millal kontrollida oma veresuhkru sisaldust;
- kui teil on vaja muuta oma annust – arst võib muuta teie annust vastavalt teie veresuhkru sisaldusele;
- kas ravi tuleb kohandada, kui kasutate teisi ravimeid.

Maksimaalne soovitatav igapäevane annus on 350 skaalajaotisele vastav annust.

Kuidas Kyinsu't manustatakse

Kyinsu on valitava annusega pen-süstel.

- Kyinsu't süstitakse naha alla (subkutaanselt). Seda ravimit ei tohi süstida veeni ega lihasesse.
 - Parimad kohad süstimiseks on reite esiosa, õlavarred või kõht.
 - Vahetage iga kord süstekohta, et vähendada külmude ja nahalohkude tekkimise ohtu (vt lõigud 2 ja 4).
 - Kasutage igal süstimisel alati uut nõela. Nõelte korduv kasutamine võib suurendada nõelte ummistumise riski ja põhjustada ebatäpset annustamist. Visake nõel alati pärast kasutamist ära.
 - Ärge tõmmake lahust pen-süstlist süstlaga välja, sellega väldite annustamisvigu ja võimalikku üleannustamist.
- Kyinsu't manustatakse skaalajaotistele vastavate annuste kaupa. Annuse näidik pen-süstlil märgib skaalajaotisele vastavat süstitavat annust.
- Kyinsu pen-süstliga võib manustada järgmisi annuseid:
 - 0,43 ml mahuga pen-süstel võimaldab ühe süstiga manustada 10 kuni 300 skaalajaotisele vastavat annust, iga tähistus vastab 10 skaalajaotisele.
 - 1 ml mahuga pen-süstel võimaldab ühe süstiga manustada 10 kuni 350 skaalajaotisele vastavat annust, iga tähistus vastab 10 skaalajaotisele.
 - 1,5 ml mahuga pen-süstel võimaldab ühe süstiga manustada 10 kuni 350 skaalajaotisele vastavat annust, iga tähistus vastab 10 skaalajaotisele.
- 10 skaalajaotisele vastav annus sisaldab 10 ühikut ikodek-insuliini ja 0,029 mg semaglutiidi.

Enne ravimi süstimist kontrollige alati pen-süstli etiketti, et veenduda, kas kasutate õiget pen-süstlit.

Kui olete pime või teil on pen-süstli annuse näidikut raske lugeda, ärge kasutage seda pen-süstlit ilma abita. Paluge abi hea nägemisega isikult, keda on õpetatud pen-süstlit kasutama.

Enne Kyinsu esmakordset kasutamist näitab teie arst või õde teile, kuidas süstida.

Lugege hoolikalt selle pakendi infolehe teisel poolel olevat „Kasutusjuhendit“ ning kasutage pensüstlit seal kirjeldatud viisil.

Kyinsu't ei tohi kasutada

- insuliinipumpades;
- kui pen-süstel on vigastatud või kui seda ei ole nõuetekohaselt säilitatud (vt lõik 5);
- kui pen-süstlis on nähtavaid osakesi – lahus peab olema selge ja värvitu.

Kui teil on neeru- või maksaprobleemid

Teil võib olla vaja veresuhkru sisaldust sagedamini kontrollida. Rääkige oma arstiga, kui annust muudate.

Kui te kasutate Kyinsu't rohkem, kui ette nähtud

Teie veresuhkru sisaldus võib langeda või teil võib tekkida iiveldus või oksendamine. Kui teie veresuhkru sisaldus langeb, lugege selle infolehe lõpust teavet – „Liiga kõrge veresuhkru sisaldus (hüperglükeemia)“.

Kui te unustate Kyinsu't kasutada

- Kui Kyinsu süstimisest on möödas 3 päeva või vähem, süstige niipea, kui see teile meenub. Seejärel süstige järgmine annus oma tavalisel manustamispäeval.
- Kui Kyinsu süstimisest on möödunud üle 3 päeva, süstige see niipea, kui see teile meenub. Peate süstima järgmise Kyinsu annuse üks nädal pärast vahelejäanud annuse süstimist. Kui soovite naasta tavapärasele süstimispäevale, võite seda teha kokkuleppel oma arstiga, pikendades järgmiste annuste vahelist aega.

Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate Kyinsu kasutamise

Ärge lõpetage Kyinsu kasutamist ilma arstiga nõu pidamata. Kui lõpetate Kyinsu kasutamise, võib teie veresuhkru sisaldus tõusta (hüperglükeemia) ja teil võib tekkida ketoatsidoos. See on seisund, mille korral veri on liiga happeline. Vt käesoleva infolehe lõpus olevat teavet – „Liiga kõrge veresuhkru sisaldus (hüperglükeemia)“.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Tõsised kõrvaltoimed

- **madal veresuhkru sisaldus (hüpoglükeemia)** – väga sage (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st).
 - Madal veresuhkru sisaldus võib olla väga tõsine.
 - Kui teie veresuhkru sisaldus liialt langeb, võite teadvuse kaotada.
 - Tõsine madal veresuhkru sisaldus võib põhjustada ajukahjustusi ja olla eluohtlik. Püüdke oma veresuhkru sisaldust kohe tõsta, kui teil on madala veresuhkru sisalduse nähte (vt nõuandeid allpool lõigust „Liiga madal veresuhkru sisaldus (hüpoglükeemia)“);
- **silma võrkkesta kahjustus (diabeetilise retinopaatia tüsistused), mis võib põhjustada nägemisprobleeme** – sage (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)
Teatage oma arstile, kui teil tekib ravi ajal selle ravimiga silmaprobleeme, näiteks muutusi nägemises;
- **nahamuutused süstekohas (lipodüstroofia, naha amüloidoos)**– harv (võib esineda kuni 1 inimesel 1000-st)
Kui te süstite seda ravimit liiga sageli samas kohas:

- nahk võib kahaneda või pakseneda;
- nahaalused külmud võivad olla põhjustatud ka valgu amüloidi kogunemisest.

See ravim ei pruugi väga hästi toimida, kui süstite seda külmudega, kahanenud või paksenenud piirkonda. Nende nahakahjustuste tekke ennetamiseks vahetage igal süstimisel süstekohta;

- **rasked allergilised reaktsioonid (anafülaktilised reaktsioonid)** – harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 1000-st)

Otsige viivitamata arstiabi ja teavitage kohe oma arsti, kui teil tekivad sümptomid, nagu hingamisraskused, näo, huulte, keele ja/või kõri turse koos neelamisraskusega ning südametegevuse kiirenemine.

Muud kõrvaltoimed

Väga sage (võib esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- iiveldus
- kõhulahtisus

Sage (võib esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- ülitundlikkusreaktsioonid, nagu lööve või sügelus
- vähenenud söögiisu
- peavalu
- pearinglus
- südame löögisageduse tõus
- oksendamine
- kõhuvalu
- kõhu paisumine (puhitus)
- kõhukinnisus
- seedehäire (düspepsia)
- maopõletik (gastriit)
- maohappe tagasivool ehk kõrvetised (mao-söögitoru reflukshaigus)
- rõhatused
- kõhugaasid
- väsimus
- kõhunäärme ensüümide (näiteks lipaasi ja amülaasi) aktiivsuse suurenemine

Aeg-ajalt (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- toidu või jookide maitse muutus (düsgeusia)
- kõhunäärmepõletik (äge pankreatiit)
- mao tühjenemise aeglustumine
- sapikivid
- süstekoha reaktsioonid
- turse vedelikupeetuse tõttu, eriti pahklude ja jalalabade turse (perifeerne turse)

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- soolesulgus
- näo, huulte, keele ja/või kõri turse neelamisraskusega (angioödeem)

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Kyinsu't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud pen-süstli etiketil ja karbil pärast tähist „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Enne esmast avamist:

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte lasta külmuda. Hoida eemal jahutuselemendist.

Hoida pen-süstel korgiga kaetult valguse eest kaitstult.

Pärast esmast avamist või tagavaraks kaasaskandmisel

Kyinsu pen-süstlit võib hoida toatemperatuuril (alla 30 °C) või külmkapis (2 °C...8 °C) kuni:

- 6 nädalat (0,43 ml pen-süstel);
või
- 8 nädalat (1 ml ja 1,5 ml pen-süstlid).

Ärge kasutage seda ravimit, kui märkate, et lahus ei ole selge ja värvitu või peaaegu värvitu.

Ärge kasutage seda ravimit, kui sellel on lastud külmuda.

Hoidke pen-süstlit kasutuskordade vahel alati korgiga suletult, valguse eest kaitstult.

See ravim on mõeldud kasutamiseks ainult ühele inimesele.

Enne iga süstimist tuleb kinnitada uus nõel.

Nõelu ei tohi korduskasutada. Nõelad tuleb kohe pärast kasutamist ära visata.

Ummistunud nõela korral peate järgima käesoleva pakendi infolehe lõpus olevas kasutusjuhendis kirjeldatud juhiseid.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Kyinsu sisaldab

- Toimeained on ikodek-insuliin ja semaglutiid. Üks ml lahust sisaldab 700 ühikut ikodek-insuliini ja 2 mg semaglutiidi.
 - Kyinsu (700 ühikut +2 mg)/ml (0,43 ml) sisaldab 300 ühikut ikodek-insuliini ja 0,86 mg semaglutiidi.
 - Kyinsu (700 ühikut + 2 mg)/ml (1 ml) sisaldab 700 ühikut ikodek-insuliini ja 2 mg semaglutiidi.
 - Kyinsu (700 ühikut + 2 mg)/ml (1,5 ml) sisaldab 1050 ühikut ikodek-insuliini ja 3 mg semaglutiidi.
- Teised koostisosad on tsinkatsetaat, glütserool (E 422), fenool, metakresool, naatriumkloriid, naatriumhüdrosiid (pH reguleerimiseks) (E 524), vesinikkloriidhape (pH reguleerimiseks) (E 507) ja süstevesi (vt lõik 2).

Kuidas Kyinsu välja näeb ja pakendi sisu

Kyinsu on selge ja värvitu või peaaegu värvitu süstelahus pen-süstlis.

Pen-süstel on mõeldud kasutamiseks 30G, 31G ja 32G ühekordselt kasutatavate nõeltega, mille pikkus on kuni 8 mm.

Välispakend on roosa ja ravimvormi tugevus on märgitud sinises lahtris. Pen-süstlil on roheline korpus ja roosa etikett, mille sinises lahtris on märgitud ravimvormi tugevus.

Pakendi suurused

- 1 pen-süstel 0,43 ml (ilma nõelteta).
- 1 pen-süstel 0,43 ml (koos 6 ühekordselt kasutatava NovoFine Plus nõelaga).
- 1 pen-süstel 1 ml (ilma nõelteta).
- 1 pen-süstel 1 ml (koos 9 ühekordselt kasutatava NovoFine Plus nõelaga).
- 1 pen-süstel 1,5 ml (ilma nõelteta).
- 1 pen-süstel 1,5 ml (koos 9 ühekordselt kasutatava NovoFine Plus nõelaga).

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsvaerd
Taani

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

HÜPOGLÜKEEMIA JA HÜPERGLÜKEEMIA

Üldised suhkurtõve raviga seotud toimed

Liiga madal veresuhkru sisaldus (hüpoglükeemia)

See võib juhtuda, kui:

- tarbite alkoholi
- kasutate liiga palju Kyinsu't
- teil on tavalisest suurem kehaline koormus
- sööte liiga vähe või jätate söögikorra vahele.

Liiga madala veresuhkru hoiatavad tunnused – need võivad ilmneda äkki:

- peavalu
- südametegevuse kiirenemine
- iiveldus või tugev näljatunne
- külm higi või jahe ja kahvatu nahk
- mööduvad nägemishäired
- värisemine või närvilisus või muretsemine
- ebaharilik väsimus, nõrkus ja unisus
- ebaselge kõne, segasustunne, keskendumisraskused.

Mida teha, kui veresuhkur liialt langeb

- Sööge glükoositablette või muud rohkesti suhkrut sisaldavat toitu, nagu maiustused, küpsised või puuviljamahl (igaks juhuks kandke alati kaasas glükoositablette või rohkesti suhkrut sisaldavaid suupisteid).
- Võimaluse korral mõõtke veresuhkru sisaldust ja puhake. Võimalik, et peate veresuhkrut mõõtma korduvalt. Seda sellepärast, et veresuhkru sisaldus ei pruugi muutuda kohe.
- Oodake, kuni madala veresuhkru sisalduse sümptomid on möödunud või kuni veresuhkru sisaldus on stabiliseerunud. Seejärel jätkake tavapärasest insuliinravi.

Mida peavad tegema teised, kui kaotate teadvuse

Öelge kõigile, kellega koos aega veedate, et teil on suhkurtõbi. Öelge neile, mis võib juhtuda, kui teie veresuhkur liialt langeb (ka seda, et võite teadvuse kaotada).

Öelge neile, et kui kaotate teadvuse, peavad nad:

- pöörama teid külili
- otsima viivitamata arstiabi
- **mitte** andma teile süüa ega juua, kuna võite lämbuda.

Teadvuse taastumist võib kiirendada glükagooni manustamine. Seda võib teha vaid isik, kes oskab glükagooni kasutada.

- Pärast glükagooni manustamist teadvusele tulles vajate kohe suhkrut või suhkrurikast toitu.
- Kui glükagoon ei mõju, peab teid ravima haiglas.

Kui rasket madalat veresuhkrut piisavalt kiiresti ei ravita, võib see põhjustada ajukahjustust. See võib olla lühi- või pikaajaline. See võib isegi põhjustada surma.

Pidage nõu oma arstiga, kui:

- teie veresuhkru sisaldus langes nii madalale, et kaotasite teadvuse
- olete kasutanud glükagooni
- teil on hiljuti olnud korduvalt liiga madal veresuhkru sisaldus.

Põhjuseks on, et teie Kyinsu süstide annuste tõttu võite vajada toitumise või kehalise koormuse muutmist.

Liiga kõrge veresuhkru sisaldus (hüperglükeemia)

See võib juhtuda, kui:

- tarbite alkoholi
- teil on infektsioon või palavik
- te ei ole kasutanud piisavalt Kyinsu't
- sööte rohkem või saate vähem kehalist koormust kui tavaliselt
- kasutate pidevalt vähem Kyinsu't, kui vajate
- unustate Kyinsu't kasutada või lõpetate Kyinsu kasutamise ilma arstiga nõu pidamata.

Liiga kõrge veresuhkru hoiatavad tunnused – need ilmnevad tavaliselt järk-järgult:

- janu tunne
- õhetav või kuiv nahk
- isutus
- unisus või väsimus
- sagedam urineerimine
- suukuivus või puuviljane (atsetoonilõhnaline) hingeõhk
- iiveldus või oksendamine.

Need sümptomid võivad viidata väga tõsisele seisundile, mida nimetatakse ketoatsidoosiks. See seisneb happe kogunemises verre, kuna keha lammutab suhkrul asemel rasvasid. Ilma ravita võib see põhjustada diabeetilise kooma ja lõppeda surmaga.

Mida teha, kui veresuhkur liialt tõuseb

- kontrollige oma veresuhkrut
- kontrollige ketoonide sisaldust uriinis või veres
- otsige viivitamata arstiabi.

Kasutusjuhend

Enne nõela ja Kyinsu pen-süstli kasutamist lugege need juhised alati hoolikalt läbi ning pidage nõu oma arsti, meditsiiniõe või apteekriga, kuidas Kyinsu't õigesti süstida.

Kyinsu on pen-süstel, mis sisaldab ikodek-insuliini ja semaglutiidi **(700 ühikut + 2 mg)/ml** süstelahust.

Kyinsu't manustatakse **pen-süstli skaalajaotisele vastavate annuste kaupa.**

Teie pen-süstel võimaldab annuste manustamist 10 skaalajaotisele vastava annuse kaupa.

Ühe süstiga võib pen-süstliga manustada annuseid:

- alates 10 skaalajaotisest, mis võrdub 10 ühiku ikodek-insuliini ja 0,029 mg semaglutiidiga
- kuni 350 skaalajaotiseni, mis võrdub 350 ühiku ikodek-insuliini ja 1 mg semaglutiidiga.

Ärge teisendage oma annust. Valitud skaalajaotise väärtus on võrdne annuse näidikul märgitud arvuga.

Alustuseks kontrollige alati oma pen-süstli etiketti, et veenduda, et see sisaldab Kyinsu't (700 ühikut + 2 mg)/ml.

Pen-süstel on ette nähtud kasutamiseks koos kuni 8 mm pikkuste 30G, 31G ja 32G ühekordselt kasutatavate nõeltega.

Üks kord nädalas

Kyinsu pen-süstel

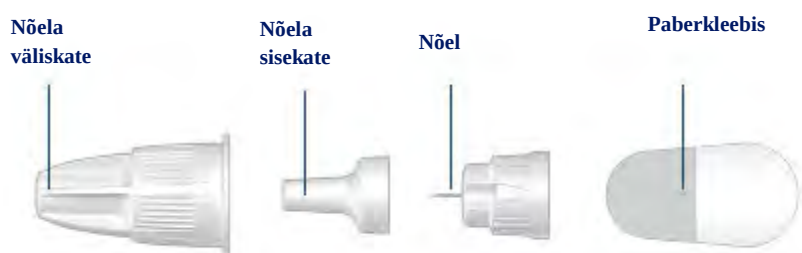
NB! Teie pen-süstel võib erineda pildidel kujutatud pen-süstli nädisest. Need juhised kehtivad kõigi Kyinsu pen-süstlite kohta.



Teave nõelte kohta

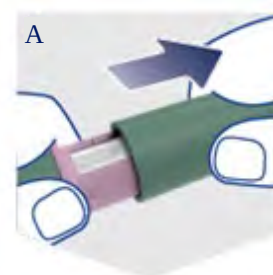
Kasutage igal süstimisel alati uut nõela. Kontrollige voolu, nagu on kirjeldatud punktis 2, ja kasutage igal süstimisel uut nõela. Pärast kasutamist võtke nõel alati ära.

Nõel NovoFine Plus (näide)

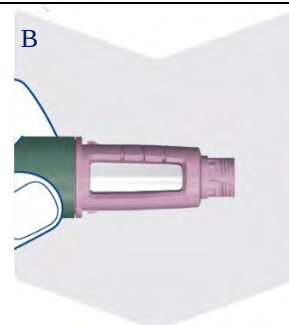


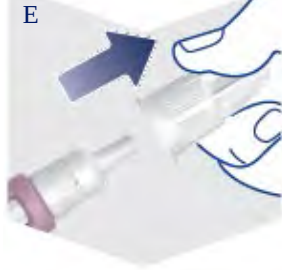
1. Valmistage pen-süstel ette ja kinnitage uus nõel

- **Kontrollige pen-süstli etiketil olevat nime ja kontsentratsiooni** veendumaks, et pen-süstel sisaldab Kyinsu't (700 ühikut + 2 mg/ml).
- **Eemaldage pen-süstli kork.** Vt joonis A.

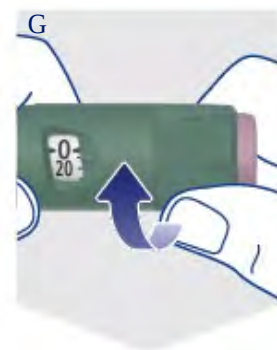


- **Veenduge alati, et pen-süstlis olev lahus on selge ja värvitu või peaaegu värvitu.**
- Vaadake läbi pen-süstli akna. Kui lahus tundub hägune või sisaldab osakesi, ärge kasutage pen-süstlit. Vt joonis B.



• Kasutage igal süstimisel alati uut nõela. • Kontrollige paberkleebist ja nõela väliskatet kahjustuste suhtes. Kui märkate kahjustusi, ei pruugi nõel olla steriilne. Visake nõel ära ja kasutage uut. • Võtke uus nõel ja tõmmake paberkleebis ära. • Ärge kinnitage pen-süstlile uut nõela enne, kui olete valmis süsti tegema. Vt joonis C.	
• Lükake nõel otse pen-süstlile. Keerake see kõvasti kinni. Vt joonis D.	
• Nõelal on kaks katet. Ära tuleb võtta mõlemad katted. Kui unustate mõlemad korgid eemaldada, ei saa te ravimit süstida. • Tõmmake ära nõela väliskate ja hoidke see alles. Vajate seda pärast süstimist, et nõel pen-süstli küljest ohutult ära võtta. Vt joonis E. • Tõmmake ära nõela sisekate ja visake see ära. Vt joonis F. • Nõela otsa võib ilmuda lahusetilkk. See on normaalne, kuid enne igat süstimist peate siiski kontrollima lahuse voolu. Vt 2. punkti. • Ärge kunagi kasutage paindunud või kahjustatud nõela.	 
2. Kontrollige voolu enne igat süstimist	

- **Kontrollige alati enne igat süstimist voolu.** See aitab teil tagada, et saate kogu oma Kyinsu annuse.
- Keerake dosaatorit päripäeva, kuni näete annuse näidikul esimest märki (**10 skaalajaotist**). Vt joonis G.

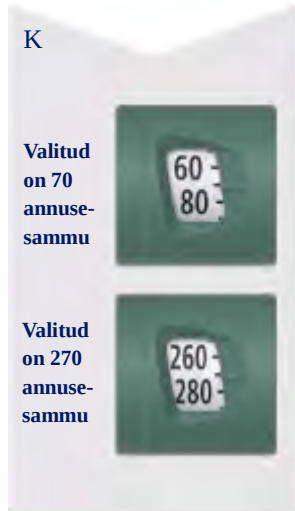
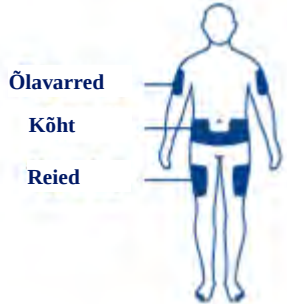


- Veenduge, et märk oleks annuse osutiga kohakuti. Vt joonis H.



- Hoidke pen-süstlit nii, et nõel oleks suunatud üles.
- **Vajutage ja hoidke annusenuppu all, kuni annuse näidik näitab 0.** 0 peab olema annuse osutiga kohakuti.
- **Nõela otsa peab ilmuma lahusetilk.** See tilk näitab, et pen-süstel on kasutamiseks valmis. Vt joonis I.
- **Kui tilka ei ilmu, kontrollige voolu uuesti.** Seda tohib teha kokku ainult kuus korda.
- **Kui tilka ikka ei ole,** võib nõel olla ummistunud. Vahetage nõel, nagu on kirjeldatud **5. punktis ja 1. punktis.**
- Seejärel kontrollige voolu veel kord.
- **Ärge kasutage pen-süstlit,** kui lahuse tilka ikka ei ilmu.



3. Valige vajalik annus	
- Kontrollige, kas annuse osuti on seatud väärtusele 0. Vt joonis J. - Keerake dosaatorit, et valida soovitud annus, järgides arsti või meditsiiniõe juhiseid. Annuse näidik näitab valitud annust skaalajaotiste kaupa. - Annuse näidikul märgitud numbrid juhendavad teid õige annuse valimisel.	
Teie pen-süstliga saab manustada annuseid 10 skaalajaotise kaupa, mis tähendab, et annust saab suurendada korraga 10 skaalajaotise võrra. - Iga kord, kui dosaatorit pöörate, võite kuulda klõpsatust. Ärge kasutage annuse valimiseks kuulnud klõpsatuste lugemist. - Kui olete valinud vale annuse, võite annuse korrigeerimiseks dosaatorit edasi või tagasi keerata.	
- Kui teile ettenähtud annus on kohakuti annuse osutiga, olete oma annuse valinud. Kontrollige, et oleksite valinud ettenähtud annuse. - Piltidel on toodud näited selle kohta, kuidas annust õigesti valida. Vt joonis K. - Kui annuse näidik peatub enne ettenähtud annuseni jõudmist, vaadake lõiku „Kas teil on piisavalt ravimit?“ nende juhiste all.	
Valige süstekoht	
- Valige süstekoht kõhul (nabast 5 cm kaugusel), reiel või õlavarrel. - Võite iga nädal süstida samasse kehapiirkonda, kuid peate kindlasti jälgima, et see ei oleks täpselt sama koht, kuhu süstisite eelmisel korral.	
4. Süstige oma annus	
Sisestage nõel täielikult nahka. Vt joonis L. Veenduge, et näete annuse näidikut. Ärge katke annuse näidikut kinni ega puudutage seda sõrmedega. See võib süstimist takistada.	

	
• Vajutage ja hoidke annusenuppu all, kuni annuse näidik näitab 0. • Hoidke nõela ikka nahas ja annusenuppu all ning lugege aeglaselt kuueni. 0 peab olema annuse osutiga kohakuti. Vt joonis M. Kui annuse näidik liigub tagasi asendisse 0, võite kuulda või tunda klõpsatust.	
• Tõmmake nõel nahast välja, seejärel vabastage annusenupp. Vt joonis N. • Kui nõel eemaldatakse liiga vara, võib nõela otsast väljuda ravimilahuse juga ning kogu annus ei pruugi kehasse jõuda. • Kui süstekohale ilmub veri, suruge mõni minut kergelt nahale, et veritsus peatada. • Pärast süstimist võib nõela otsa ilmuda lahusetilg. See on normaalne ega mõjuta süstitud annust.	

5. Pärast süstimist

• Ilma nõela ja nõela väliskatet puudutamata juhtige nõela ots tasasel pinnal ettevaatlikult nõela väliskattesesse. Vt joonis O. • Kui nõel on kaetud, suruge nõela väliskatte ettevaatlikult nõelale täielikult peale. Nõela mitte katmine välise nõelakorgiga võib põhjustada nõelatorkevigastusi.	
• Keerake nõel lahti ja visake see ettevaatlikult ära, järgides oma arsti, meditsiiniõe või apteekri juhiseid või kohalikke eeskirju. Vt joonis P. • Ärge kunagi proovige panna nõela sisekatet tagasi nõelale. Te võite end nõelaga torgata. • Eemaldage ja visake nõel alati kohe pärast iga süsti ära, et vältida nõela ummistumist, saastumist, nakkusi ja ebatäpset annustamist. • Ärge kunagi pange pen-süstlit hoiule koos sellele kinnitatud nõelaga.	
• Pange pen-süstli kork pärast iga kasutuskorda pen-süstlile, et kaitsta lahust valguse eest. Vt joonis Q. • Kui pen-süstel on tühi, hävitage see ilma selle külge jäetud nõelata. Järgige oma arsti, apteekri või meditsiiniõe juhiseid või kohalikke eeskirju. • Infolehe ja tühja karbi võite sorteerida olmejäätmete hulka.	
Kas teil on piisavalt ravimit? • Kui annuse näidik peatub enne ettenähtud annuseni jõudmist, ei ole ravimit täieliku annuse jaoks piisavalt. Annuse näidikul nähtav number on pen-süstlisse allesjäänud ravimi kogus.	

- **Kui vajate rohkem ravimit, kui teie pen-süstlis on jäänud,** võite annuse jagada kahe pen-süstli vahel. Kui peate annuse jagama, jälgige, et arvutaksite selle õigesti. Kui te kahtlete, hävitage kasutatud pen-süstel ja manustage kogu annus uue pen-süstliga.
- **Kui jagate annuse valesti, võite süstida liiga vähe või liiga palju ravimit, mis võib põhjustada liiga kõrget või liiga madalat veresuhkru sisaldust.**



Tähtis teave

- **Nõelad on ettenähtud ainult ühekordseks kasutamiseks. Ärge kunagi kasutage nõelu uuesti,** kuna see võib põhjustada nõelte ummistumist, saastumist, infektsiooni, ravimi lekkimist ja ebatäpset annustamist.
- **Käige oma pen-süstliga hoolikalt ümber. Hooletu käsitsemine või väärkasutus võivad põhjustada ebatäpset annustamist, mille tagajärjel võib veresuhkru sisaldus liialt tõusta või langeda.**
- **Hoidajad peavad nõelte käsitsemisel olema väga ettevaatlikud, et vältida juhuslikke nõelatorkevigastusi ja nakkusi.**
- **Ärge kasutage seda pen-süstlit ilma abita, kui olete pime või teil on halb nägemine ning te ei suuda neid juhiseid järgida.** Küsige abi isikult, kellel on hea nägemine ja kes on Kyinsu pen-süstli kasutamise alal koolitatud.
- **Hoidke pen-süstlit ja nõelu teiste inimeste (eriti laste) eest varjatud ja kättesaamatus kohas.**
- **Süstige Kyinsu't üks kord nädalas. Kui te ei kasuta Kyinsu't ettenähtud viisil, võib teie veresuhkru sisaldus liialt tõusta või langeda.**
- **Kui kasutate rohkem kui ühte tüüpi süstitavaid ravimeid, on väga tähtis enne kasutamist kontrollida pen-süstli etiketilt ravimi nime ja kontsentratsiooni.**
- **Ärge kunagi andke oma pen-süstlit ega nõelu kasutada teistele inimestele.**

Pen-süstli hooldamine

- **Mitte lasta Kyinsu'l külmuda. Ärge kasutage Kyinsu't, kui sellel on lastud külmuda. Hävitage pen-süstel.**
- **Ärge pillake pen-süstlit maha ega lööge seda kõvade pindade vastu.**
- **Hoidke Kyinsu't otsese päikesevalguse eest.**
- **Hoidke Kyinsu't eemal kuumusest, mikrolainetest ja valgusest.**
- **Ärge proovige pen-süstlit parandada ega osadeks lahti võtta.**
- **Ärge laske pen-süstlil kokku puutuda tolmu, mustuse ega vedelikega.**
- **Ärge peske, leotage ega määrige oma pen-süstlit.** Seda võib puhastada nõrgatoimelise pesuvahendi ja niiske lapiga.
- **Pen-süstli säilitustingimusi vt selle infolehe tagaküljelt.**