

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kyinsu (700 yksikköä + 2 mg) / ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

1 ml liuosta sisältää 700 yksikköä ikodekinsuliinia* ja 2 mg semaglutidia*.

Yksi esitäytetty kynä sisältää 300 yksikköä ikodekinsuliinia ja 0,86 mg semaglutidia 0,43 ml:ssa liuosta.

Yksi esitäytetty kynä sisältää 700 yksikköä ikodekinsuliinia ja 2 mg semaglutidia 1 ml:ssa liuosta.

Yksi esitäytetty kynä sisältää 1 050 yksikköä ikodekinsuliinia ja 3 mg semaglutidia 1,5 ml:ssa liuosta.

10 annosaskelmaa sisältää 10 yksikköä ikodekinsuliinia ja 0,029 mg semaglutidia.

*Tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Saccharomyces cerevisiae* -hiivassa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos, esitäytetty kynä (FlexTouch).

Kirkas, väritön tai melkein väritön isotoninen liuos, jonka pH on noin 7,4.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kyinsu on tarkoitettu sellaisten tyypin 2 diabetesta sairastavien aikuisten hoitoon, joilla hoitotasapaino on riittämätön perusinsuliinilla tai glukagonin kaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) reseptoriagonisteilla, ruokavalion ja liikunnan lisänä yhdessä suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa.

Katso kohdista 4.4, 4.5 ja 5.1 tutkimustulokset eri yhdistelmähoidoista, vaikutuksista veren glukoositasapainoon ja tutkimuspopulaatioista.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kyinsu annetaan kerran viikossa ihon alle.

Kyinsu on tarkoitettu annettavaksi aina samana viikonpäivänä. Kyinsu voidaan antaa mihin tahansa aikaan päivästä.

Kyinsu annetaan annosaskelmina.

Kymmenen (10) annosaskelmaa sisältää 10 yksikköä ikodekinsuliinia ja 0,029 mg semaglutidia.

Kynän annoslaskurissa näkyy annosaskelmien määrä.

Suurin suositeltu viikkoannos on 350 annosaskelmaa eli 350 yksikköä ikodekinsuliinia ja 1 mg semaglutidia.

Kyinsu-annostus määräytyy potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Glukoositasapaino on suositeltavaa optimoida säätämällä annosta potilaan itse mittaamien plasman paastoglukoosipitoisuuksien perusteella.

Koska Kyinsu-valmisteen puoliintumisaika on pitkä, annoksen muuttamista ei suositella akuutin sairauden aikana eikä potilailla, jotka tekevät lyhytaikaisia muutoksia fyysiseen aktiivisuustasoonsa tai tavanomaiseen ruokavalioonsa. Näissä tilanteissa potilaita on neuvottava pyytämään terveydenhuollon ammattilaiselta lisäohjeita muista soveltuvista muutoksista, esim. glukoosinsaantiin tai muihin glukoosia alentaviin lääkevalmisteisiin liittyvistä muutoksista.

Kyinsu-valmisteen käytön aloittaminen

Perusinsuliinihoito tai GLP-1-reseptoriagonistihoidon lopettaminen ennen Kyinsu-hoidon aloittamista. Kyinsu-valmisteen suositeltu aloitusannos on 40 annosaskelmaa (40 yksikköä ikodekinsuliinia ja 0,114 mg semaglutidia), minkä jälkeen annosta säädetään yksilöllisesti kerran viikossa. Glukoosiarvojen tiheä seuranta on suositeltavaa siirtymisvaiheen aikana ja sitä seuraavina viikkoina.

Kun Kyinsu lisätään sulfonyyliureahoitoon, sulfonyyliureahoidon lopettamista tai sulfonyyliurea-annoksen pienentämistä on harkittava.

Siirtyminen kerran päivässä otettavasta perusinsuliinista tai kerran päivässä otettavasta GLP-1-reseptoriagonistista

Kun siirrytään kerran päivässä otettavasta perusinsuliinista tai kerran päivässä otettavasta GLP-1-reseptoriagonistista Kyinsu-valmisteseen, Kyinsu-hoito on aloitettava seuraavana päivänä aiemman päivittäisen hoito-ohjelman viimeisen annoksen ottamisesta (ks. kohta 4.4).

Kun siirrytään kerran päivässä otettavasta perusinsuliinista Kyinsu-valmisteseen, voidaan harkita muun diabeteslääkityksen muuttamista. Veren glukoosiarvoja on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Siirtyminen kerran viikossa otettavasta perusinsuliinista

Siirtymisestä kerran viikossa otettavasta perusinsuliinista Kyinsu-valmisteseen ei ole kokemusta. Kun siirrytään kerran viikossa otettavasta perusinsuliinista Kyinsu-valmisteseen, Kyinsu-hoidon aloittamisajankohdan on perustuttava potilaskohtaiseen plasman paastoglukoosiarvoon, joka on mitattu viikon kuluttua kerran viikossa otettavan perusinsuliinin viimeisen annoksen ottamisesta.

Siirtyminen kerran viikossa otettavasta GLP-1-reseptoriagonistista

Kun siirrytään kerran viikossa otettavasta GLP-1-reseptoriagonistista Kyinsu-valmisteseen, Kyinsu-hoito on aloitettava viikon kuluttua aiemman viikoittaisen GLP-1-reseptoriagonistihoidon viimeisen annoksen ottamisesta.

Annoksen titraus

Kyinsu-annostus määräytyy potilaan yksilöllisten tarpeiden mukaan. Glukoositasapaino on suositeltavaa optimoida säätämällä annosta kerran viikossa plasman paastoglukoosipitoisuuksien perusteella (ks. kohta 5.1).

Annoksen muuttamisen on perustuttava titrauspäivänä ja titrausta edeltävinä kahtena päivänä potilaan itse mittaamiin plasman paastoglukoosiarvoihin.

Annoksen jääminen väliin

Jos annos jää väliin, se on otettava mahdollisimman pian. Jos annoksen jäämisestä väliin on kulunut korkeintaan 3 vuorokautta, potilas voi jatkaa hoitoa alkuperäisen viikoittaisen annostusaikataulunsa mukaisesti.

Jos aikaa on kulunut yli 3 vuorokautta, väliin jäänyt annos on kuitenkin otettava mahdollisimman pian, mutta viikoittaista annostusaikataulua muutetaan tällöin niin, että annos otetaan samana viikonpäivänä kuin väliin jäänyt annos otettiin. Jos kerran viikossa antamisen alkuperäinen viikonpäivä on pidettävä samana, seuraavien annosten välistä aikaa voidaan pidentää vähitellen, kunnes antopäiväksi saadaan kyseinen viikonpäivä.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen iäkkäillä potilailla (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla suositellaan tiheämpää glukoosin seurantaa.

Kyinsu-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus, koska semaglutidin käytöstä erillisenä valmisteena on vain vähän tietoa (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla suositellaan tiheämpää glukoosin seurantaa.

Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden Kyinsu-hoidosta on vain vähän kokemusta.

Varovaisuutta on noudatettava, kun tällaisia potilaita hoidetaan Kyinsu-valmisteella.

Pediatriset potilaat

Kyinsu-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Vain ihon alle.

Kyinsu-valmistetta ei saa antaa laskimoon, koska seurauksena voi olla vakava hypoglykemia.

Kyinsu-valmistetta ei saa antaa lihakseen, koska se voi muuttaa imeytymistä.

Kyinsu-valmistetta ei saa käyttää insuliini-infuusiopumpuissa.

Kyinsu-valmistetta ei saa vetää esitäytetyn kynän sylinteriampullista ruiskuun (ks. kohta 4.4).

Kyinsu annetaan injektiona ihon alle reiteen, olkavarteen tai vatsanpeitteisiin. Pistoskohtaa on aina vaihdeltava saman pistosalueen sisällä lipodystrofian ja ihoamyloidoosin riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Potilaita on ohjeistettava käyttämään aina uutta neulaa. Kynien neulojen uudelleenkäyttö suurentaa neulojen tukkeutumisen riskiä, ja neulojen tukkeutuminen voi johtaa liian pieneen annostukseen. Jos neula on tukossa, potilaan on toimittava pakkausselosteen lopussa esitetyissä käyttöohjeissa kuvatulla tavalla (ks. kohta 6.6).

Kyinsu on saatavilla esitäytetyssä kynässä.

Annoslaskuri näyttää pistettävien Kyinsu-annoslaskelmien määrän.

Annoksen uudelleenlaskenta ei ole tarpeen.

Esitötetyillä Kyinsu-kynillä voidaan antaa seuraavat annokset:

- 0,43 ml:n esitötetyllä kynällä voidaan antaa 10–300 annosaskelmaa yhdellä injeksiolla 10 annosaskelman tarkkuudella.
- 1 ml:n esitötetyllä kynällä voidaan antaa 10–350 annosaskelmaa yhdellä injeksiolla 10 annosaskelman tarkkuudella.
- 1,5 ml:n esitötetyllä kynällä voidaan antaa 10–350 annosaskelmaa yhdellä injeksiolla 10 annosaskelman tarkkuudella.

Katso kohdasta 6.6 lisätietoja ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttaville aineille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteiden nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yleistä

Kyinsu-valmistetta ei saa käyttää tyypin 1 diabetesta sairastaville potilaille eikä diabeettisen ketoasidoosin hoitoon.

Valmisteen käytöstä kongestiivista sydämen vajaatoimintaa (New York Heart Association (NYHA) -luokka IV) sairastavien potilaiden hoidossa ei ole kokemusta.

Hypoglykemia

Hypoglykemiaa voi ilmetä, jos Kyinsu-annos on tarvittavaa suurempi (ks. kohdat 4.5, 4.8 ja 4.9). Aterian väliin jääminen tai suunnittelematon, voimakas fyysinen rasitus voi johtaa hypoglykemiaan.

Vakava hypoglykemia saattaa johtaa tajuttomuuteen ja/tai aiheuttaa kouristuksia, tilapäisen tai pysyvän aivojen toimintahäiriön tai jopa kuoleman.

Hypoglykemian oireet ilmaantuvat yleensä yllättäen. Oireisiin saattaa sisältyä kylmänhikisyys, kalpea ja viileä iho, uupumus, hermostuneisuus tai vapina, ahdistuneisuus, epätavallinen väsymys tai heikkous, sekavuus, keskittymisvaikeudet, uneliaisuus, kova nälkä, näköhäiriöt, päänsärky, pahoinvointi ja sydämentykytykset.

Potilaat, joiden verenglukoositasapaino paranee huomattavasti (esim. tehostetun hoidon ansiosta), saattavat kokea muutoksen tavanomaisissa hypoglykemiasta varoittavissa oireissaan. Potilaille tulee kertoa asiasta ja antaa asianmukaista ohjausta. Tavanomaiset hypoglykemiasta varoittavat oireet saattavat hävitä diabetesta pitkään sairastaneilta potilailta.

Hypoglykemia-alttiutta lisäävät tekijät edellyttävät erityisen tarkkaa seuranta. Niitä ovat muutokset fyysisessä aktiivisuudessa, ruokavalion muutokset tai aterioiden jääminen väliin, alkoholinkäyttö, samanaikainen hoito tietyillä muilla lääkevalmisteilla (ks. kohta 4.5), sairaus, parantunut insuliiniherkkyys (esim. stressitekijöiden poistumisen myötä tai painon muututtua), pistosalueen vaihtaminen ja tietyt kompensoitumattomat umpierityssairaudet.

Perusinsuliinien pitkäkestoinen vaikutus voi viivästyttää hypoglykemiasta toipumista. Hypoglykemiajakson alettua potilaan on suositeltavaa seurata veren glukoosiarvoja tarkasti toipumiseen asti.

Ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset

GLP-1-reseptoriagonistien, kuten semaglutidin, joka on toinen Kyinsu-valmisteen vaikuttavista aineista, käyttöön voi liittyä ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8). Tämä on otettava huomioon hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, sillä pahoinvointi, oksentelu ja ripuli voivat aiheuttaa kuivumista, joka voi heikentää munuaisten toimintaa. Potilaille on kerrottava ruoansulatuselimistöön kohdistuviin haittavaikutuksiin liittyvän mahdollisen kuivumistilan riskistä, ja heitä on neuvottava käyttämään varotoimia nestevajauksen estämiseksi.

Aspiraatio yleisanestesian tai syvään sedaation yhteydessä

GLP-1-reseptoriagonisteja yleisanestesiassa tai syvässä sedaatiossa saaneilla potilailla on ilmoitettu aspiraatiopneumoniataapauksia. Siksi on otettava huomioon lisääntynyt riski mahaan jääneestä sisällöstä viivästyneen tyhjentymisen takia (ks. kohta 4.8) ennen yleisanestesian tai syvän sedaation aikana suoritettavia toimenpiteitä.

Hyperglykemia

Hyperglykemiatapahtumien ilmaantuvuus oli suurempi Kyinsu-valmistetta saaneilla verrattuna glargininsuliinia yhdistelmänä aspartinsuliinin kanssa saaneisiin (4,1 % vs. 1,2 %) ja ikodekinsuliinia saaneisiin (4,2 % vs. 2,6 %). Kyinsu-valmistetta saaneilla potilailla suurin osa hyperglykemiatapahtumista ilmoitettiin ensimmäisten 12 hoitoviikon aikana. Potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet suurempia tutkimusta edeltäviä päivittäisiä perusinsuliiniannoksia (≥ 40 U) ja joilla glykosyloituneen hemoglobiini $A_{1c:n}$ (HbA_{1c}) lähtötason pitoisuus oli suurempi ($\geq 8,5$ %), plasman paastoglukoosiarvot suurentivat enintään 3 mmol/l ensimmäisten kahden viikon aikana Kyinsu-hoidon aloittamisen jälkeen. Tämän jälkeen nämä arvot alkoivat pienentyä ja palautuivat lähtötasolle viikoilla 7–9, ja glukoosipitoisuuden tavoitearvo ($< 7,2$ mmol/l) saavutettiin viikoilla 14–17. Hoidon aloittamisen aikana potilaan veren glukoosiarvoja on seurattava tarkasti. Plasman paastoglukoosiarvon alkuvaiheen suureneminen lakkaa titrausta jatkettaessa (ks. kohta 4.2).

Diabeteslääkkeiden riittämätön annostus ja/tai hoidon lopettaminen saattavat johtaa hyperglykemiaan ja mahdollisesti diabeettiseen ketoasidoosiin. Lisäksi samanaikaiset sairaudet, etenkin tulehdukset, voivat johtaa hyperglykemiaan ja lisätä siten potilaan diabeteshoidon tarvetta.

Hyperglykemian ensimmäiset oireet ilmaantuvat yleensä vähitellen tuntien tai päivien kuluessa. Oireisiin sisältyvät jano, tihtynyt virtsaaminen, pahoinvointi, oksentelu, uneliaisuus, ihon punoitus ja kuivuminen, suun kuivuus, ruokahaluttomuus sekä asetonin haju hengityksessä. Hoitamaton hyperglykemia saattaa johtaa lopulta diabeettiseen ketoasidoosiin, joka saattaa johtaa kuolemaan. Vakavan hyperglykemian kyseessä ollessa on harkittava pikavaikutteisen insuliinin antoa.

Akuutti haimatulehdus

GLP-1-reseptoriagonistien, mukaan lukien semaglutidi, käytön yhteydessä on todettu akuutteja haimatulehduksia (ks. kohta 4.8). Potilaille on kerrottava akuutille haimatulehdukselle tyypillisistä oireista. Jos haimatulehdusta epäillään, Kyinsu-hoito on keskeytettävä. Jos akuutti haimatulehdus varmistuu, Kyinsu-hoitoa ei saa aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava hoidettaessa potilaita, joilla on aiemmin ollut haimatulehdus.

Diabeettinen retinopatia

Diabeettisen retinopatian komplikaatioiden riskin on aiemmin todettu suurentuneen diabeettista retinopatiaa sairastavilla, insuliini- ja semaglutidihoitoa saavilla potilailla. Potilaita, joilla on aiemmin ollut diabeettinen retinopatia, on siksi seurattava tarkasti ja hoidettava kliinisten suositusten mukaisesti. Glukoositasapainon nopeaan paranemiseen on liittynyt diabeettisen retinopatian väliaikaista pahenemista (ks. kohta 4.8), mutta muita mekanismeja ei voida sulkea pois. Kyinsu-valmisteen käytöstä ei ole kokemusta potilailla, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva ja

mahdollisesti epävakaa diabeettinen retinopatia tai makulopatia, eikä Kyinsu-valmistetta siksi suositella tällaisille potilaille.

Tutkittavat, joilla ei ollut diabeettista retinopatiaa lähtötilanteessa, ks. kohta 4.8.

Yliherkkyysoireet

Välitön allerginen reaktio joko ikodekinsuliinille tai semaglutidille saattaa olla hengenvaarallinen.

Kyinsu-valmistetta koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa on ilmoitettu yliherkkyysoireita Kyinsu-hoitoa saaneilla potilailla (ks. kohta 4.8).

Lipodystrofia ja ihoamyloidosis (injektiokohdan reaktiot)

Potilaita on ohjeistettava vuorottelevaan pistoskohtaan jatkuvasti lipodystrofian ja ihoamyloidosisin riskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.8). Jos insuliinia pistetään kohtiin, joissa tällaisia haittavaikutuksia ilmenee, insuliinin imeytyminen voi hidastua ja veren glukoositasapaino heikentyä. Injektiokohdan äkillisestä vaihtamisesta terveelle alueelle on ilmoitettu aiheutuneen hypoglykemiaa. Veren glukoosiarvojen seurantaa suositellaan, kun pistoskohtaan on vaihdettu terveelle alueelle alueelta, jolla ilmenee muutoksia, ja diabeteslääkkeiden annosten muuttamista voidaan harkita.

Yhdistelmähoito pioglitazonilla ja insuliinivalmisteilla

Sydämen vajaatoimintatapauksia on ilmoitettu esiintyneen, kun pioglitazonia on käytetty yhdistelmänä insuliinin kanssa, erityisesti potilailla, joilla on riskitekijöitä sydämen vajaatoiminnan kehittymiselle. Tämä on pidettävä mielessä, jos harkitaan yhdistelmähoitoa pioglitazonilla ja Kyinsu-valmisteella. Jos valmisteita käytetään yhdistelmänä, potilaita on seurattava sydämen kongestiivisen vajaatoiminnan, painonnousun ja turvotuksen merkkien ja oireiden varalta. Pioglitazonihoito on lopetettava, jos sydänoireet pahenevat.

Lääkitysvirheiden välttäminen

Potilaita on neuvottava tarkistamaan esitetytyn kynän etiketti ennen jokaista pistosta, jotta vältetään tahattomat sekaannukset Kyinsu-valmisteen ja muiden pistettävien diabeteslääkkeiden välillä.

Potilaiden on tarkistettava valittujen annosaskelmien määrä katsomalla se esitetytyn kynän annoslaskurista. Jos potilas on sokea tai hänellä on heikko näkö, häntä on kehoitettava pyytämään aina apua sellaiselta henkilöltä, jolla on hyvä näkö ja joka on saanut opastuksen esitetytyn kynän käyttöön.

Jotta annostusvirheitä ja mahdollisia liian suuria annoksia voidaan välttää, potilaat tai terveydenhuollon ammattilaiset eivät saa koskaan vetää lääkevalmistetta esitetytyn kynän sylinteriampullista ruiskuun.

Jos neula on tukkeutunut, potilaan on toimittava pakkausselosteen lopussa esitettyissä käyttöohjeissa kuvatulla tavalla.

Siirtyminen muusta injektioina annettavasta diabeteshoidosta viikoittaiseen Kyinsu-hoitoon

Muusta injektioina annettavasta diabeteshoidosta siirryttäessä voi tapahtua lääkitysvirheitä, esim. yliannostus tai annostusvirheitä. Tällaiset virheet voivat aiheuttaa hypoglykemiaa, hyperglykemiaa tai ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia. Päivittäin pistettävästä diabeteshoidosta tai muusta kerran viikossa injektiona annettavasta diabeteshoidosta Kyinsu-hoitoon siirtyviä potilaita on neuvottava tarkistamaan, että he pistävät oikean määrätyn annoksen kerran viikossa. Potilaita, jotka eivät ole varmoja oikeasta annoksesta, on kehoitettava kysymään neuvoa terveydenhuollon ammattilaiselta.

kliinisesti merkittävällä tavalla. Asenokumarolin ja semaglutidin samanaikaisen käytön aikana on kuitenkin ilmoitettu pienentyneitä INR-arvoja.

- Parasetamoli: Vakioidun ateriakokeen aikana arvioidun parasetamolin farmakokinetiikan perusteella semaglutidi hidastaa mahalaukun tyhjenemistä. Parasetamolin $AUC_{0-60\text{min}}$ pieneni 27 % ja C_{max} 23 %, kun samanaikaisesti annettiin semaglutidia 1 mg:n annoksella. Parasetamolin kokonaisaltistus (AUC_{0-5h}) ei muuttunut. Parasetamoliin ei semaglutidia käytettäessä havaittu kohdistuvan kliinisesti merkittävää vaikutusta. Semaglutidin kanssa samanaikaisesti annettavan parasetamolin annosta ei tarvitse muuttaa.
- Ehkäisytabletit: Semaglutidin ei odoteta heikentävän ehkäisytablettien tehoa, koska semaglutidi ei muuttanut kokonaisaltistusta etinyyliestradiolille eikä levonorgestreelille kliinisesti merkittävässä määrin, kun yhdistelmäehkäisytablettivalmistetta (0,03 mg etinyyliestradiolia ja 0,15 mg levonorgestreelia) annettiin samanaikaisesti semaglutidin kanssa. Etinyyliestradiolialtistus ei muuttunut. Levonorgestreelialtistuksen todettiin suurentuneen 20 % vakaassa tilassa. C_{max} ei muuttunut kummallakaan näistä yhdisteistä.
- Atorvastatiini: Semaglutidi ei muuttanut kokonaisaltistusta atorvastatiinille atorvastatiinin kerta-annoksen (40 mg) antamisen jälkeen. Atorvastatiinin C_{max} pieneni 38 %. Tätä ei pidetty kliinisesti merkittävänä.
- Digoksiini: Semaglutidi ei muuttanut kokonaisaltistusta digoksiinille eikä C_{max} -arvoa digoksiinin kerta-annoksen (0,5 mg) antamisen jälkeen.
- Metformiini: Semaglutidi ei muuttanut kokonaisaltistusta metformiinille eikä C_{max} -arvoa, kun metformiinia annettiin 500 mg kahdesti päivässä 3,5 päivän ajan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Kyinsu-valmisteesta ei ole saatavilla hedelmällisyyttä, raskautta tai imetystä koskevia tietoja. Kumpaakin vaikuttavaa ainetta koskevat varoitukset ja varotoimet on esitetty jäljempänä.

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Kyinsu-hoidon aikana ja 2 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ikodekinsuliinin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa kliinistä kokemusta. Eläimillä tehdyissä ikodekinsuliinia koskeneissa lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu sikiötoksisuuteen tai teratogeenisuuteen liittyviä vaikutuksia.

Semaglutidin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Eläimillä tehdyissä semaglutidia koskeneissa lisääntymistutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Kyinsu-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana semaglutidia koskevien eläimillä tehtyjen löydösten ja vähäisen kliinisen kokemuksen vuoksi.

Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, Kyinsu-hoito on lopetettava.

Pitkän puoliintumisaajan vuoksi Kyinsu-hoito on lopetettava vähintään 2 kuukautta ennen suunnitellun raskauden alkua (ks. kohta 5.2).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö ikodekinsuliini ihmisillä äidinmaitoon. Olemassa olevat farmakodynaamiset/toksikologiset tiedot rotista ovat osoittaneet ikodekinsuliinin erittyvän maitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Semaglutidi erittyi imettävien rottien maitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois.

Koska imettävillä rotilla on tehty löydöksiä erillisinä valmisteina annettujen vaikuttavien aineiden osalta, Kyinsu-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Ikodekinsuliinin vaikutuksia hedelmällisyyteen ihmisillä ei tunneta. Eläimillä tehdyissä ikodekinsuliinia koskeneissa lisääntymistutkimuksissa ei ole havaittu hedelmällisyyteen kohdistuvia haitallisia vaikutuksia.

Semaglutidin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Semaglutidi ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen. Naarasrotilla kiiman todettiin pidentyneen ja ovulaatioiden lukumäärän hieman pienentyneen käytettäessä annoksia, joihin liittyi emon painonlaskua (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Kyinsu-valmisteella ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Potilaan keskittymis- ja reagointikyky saattaa heikentyä hypoglykemian tai hyperglykemian tai esimerkiksi näön heikentymisen vuoksi. Tämä voi aiheuttaa vaaratilanteita silloin, kun keskittymis- ja reaktiokykyä erityisesti tarvitaan (esim. autolla ajo tai koneiden käyttö).

Potilaita on neuvottava ryhtymään varotoimiin ajonaikaisen hypoglykemian välttämiseksi. Tämä on erityisen tärkeää henkilöillä, joiden tietoisuus hypoglykemiasta varoittavista oireista on vähentynyt tai puuttuu tai joilla on usein ilmennyt hypoglykemiajaksoja. Tällaisissa tapauksissa on syytä harkita, kannattaako ajaa autoa.

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisesti ottaen ikodekinsuliini/semaglutidi-valmisteen turvallisuusprofiili on yhdenmukainen erikseen käytettyjen vaikuttavien aineiden turvallisuusprofiilien kanssa. Ikodekinsuliini/semaglutidi-hoidon aikana yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset ovat hypoglykemia ja ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset, mukaan lukien pahoinvointi (20,1 %) ja ripuli (13,8 %) (ks. kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset”).

Haittavaikutustaulukko

Ikodekinsuliini/semaglutidi-valmisteen kliiniseen kehitysohjelmaan osallistui 1 325 ikodekinsuliini/semaglutidi-hoitoa saanutta potilasta vaiheen 3a kliinisistä tutkimuksista, jotka kestivät kukin 52 viikkoa.

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut, ikodekinsuliini/semaglutidi-valmisteeseen liittyneet haittavaikutukset on esitetty seuraavassa taulukossa. Haittavaikutukset on koodattu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen (SOC) suositeltujen termien mukaisesti, ja ne on esitetty esiintymistiheyden mukaan vaiheen 3a kliinisten tutkimusten perusteella. Haittavaikutusten esiintymistiheydet on ilmaistu seuraavan luokituksen mukaan: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1 Haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys ¹		Anafylaktinen reaktio ⁷	
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hypoglykemia	Ruokahalun väheneminen			
Hermosto		Päänsärky Heitehuimaus	Dysgeusia		
Silmät		Diabeettisen retinopatian komplikaatiot ²			
Sydän		Nopeutunut syke ³			
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi Ripuli	Oksentelu Vatsakipu ⁴ Vatsan pingottuneisuus Ummetus Dyspepsia Mahatulehdus Ruokatorven refluksitauti (GERD) Röyhtäily Ilmavaivat	Akuutti haimatulehdus Hidastunut mahalaukun tyhjeneminen ⁷		Suolitukos ⁸
Maksa ja sappi			Sappikivitauti		
Ihon ja ihonalainen kudos				Lipodystrofia Ihoamyloidosis	Angioedeema ⁸
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		Uupumus	Injektio- kohdan reaktio ⁵ Perifeerinen edeema ⁶		
Tutkimukset		Lipaasiarvojen suureneminen ⁷ Amylaasiarvojen suureneminen ⁷			

¹Yhteistermi, joka kattaa yliherkkyysreaktioihin liittyvät haittavaikutukset, kuten ihottuman.

²Yhteistermi, joka kattaa diabeettiseen retinopatiaan liittyvät haittavaikutukset.

³Yhteistermi, joka kattaa nopeutuneeseen sykkeeseen liittyvät haittavaikutukset.

⁴Yhteistermi, joka kattaa vatsakipuun liittyvät haittavaikutukset.

⁵Yhteistermi, joka kattaa injektio-
kohdan reaktioihin liittyvät haittavaikutukset.

⁶Yhteistermi, joka kattaa perifeeriseen edemaan liittyvät haittavaikutukset.

⁷Haittavaikutukset, jotka havaittiin vaiheen 3a tutkimuksissa ihon alle annettavaa semaglutidia monoterapiana käytettäessä.

⁸Myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä haittavaikutusraporteista, jotka koskivat monoterapiaa ihon alle annettavalla semaglutidilla.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset

Hypoglykemia

Ikodekinsuliini/semaglutidi-valmisteella tehdyissä vaiheen 3a kliinisissä tutkimuksissa vakava hypoglykemia määriteltiin hypoglykemiaksi, johon liittyi vaikea kognitiivinen heikentyminen, josta toipuminen edellytti ulkopuolista apua, ja kliinisesti merkittäväksi hypoglykemiaksi määriteltiin plasman glukoosiarvo, joka oli alle 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

Aiemmin perusinsuliinia saaneista tyypin 2 diabetesta sairastavista potilaista niiden potilaiden osuus, joilla ilmoitettiin vaikeita tai kliinisesti merkittäviä hypoglykemiajaksoja, oli 7,1 % vs. 20,8 % (ikodekinsuliini/semaglutidi vs. ikodekinsuliini) ja 10,0 % vs. 58,5 % (ikodekinsuliini/semaglutidi vs. perusinsuliini-ateriainsuliinihoito). Aiemmin GLP-1-reseptoriagonisteja saaneista tyypin 2 diabetesta sairastavista potilaista niiden potilaiden osuus, joilla ilmoitettiin vaikeita tai kliinisesti merkittäviä hypoglykemiajaksoja, oli 3,5 % vs. 3,8 % (ikodekinsuliini/semaglutidi vs. ihon alle annettava semaglutidi).

Aiemmin perusinsuliinia saaneilla tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla vaikeiden tai kliinisesti merkittävien hypoglykemiajaksojen arvioitu esiintymistiheys potilasaltistusvuotta kohti oli 0,153 vs. 0,68 (ikodekinsuliini/semaglutidi vs. ikodekinsuliini) ja 0,257 vs. 2,18 (ikodekinsuliini/semaglutidi vs. perusinsuliini-ateriainsuliinihoito). Aiemmin GLP-1-reseptoriagonisteja saaneilla tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla vaikeiden tai kliinisesti merkittävien hypoglykemiajaksojen arvioitu esiintymistiheys potilasaltistusvuotta kohti oli 0,04 vs. 0,033 (ikodekinsuliini/semaglutidi vs. ihon alle annettava semaglutidi).

Ruoansulatuselimistöön kohdistuvat haittavaikutukset

Vaiheen 3a kliinisissä tutkimuksissa pahoinvointia ilmeni 20,1 %:lla, ripulia 13,8 %:lla ja oksentelua 9,1 %:lla ikodekinsuliini/semaglutidi-valmistetta saaneista potilaista.

Aiemmin GLP-1-reseptoriagonisteja saaneista potilaista niiden potilaiden osuus, joilla ilmoitettiin pahoinvointia, oli ikodekinsuliini/semaglutidi-valmistetta saaneilla 11,7 % ja ihon alle annettavaa semaglutidia saaneilla 11,5 %, niiden potilaiden osuudet, joilla ilmoitettiin ripulia, olivat 11,1 % (ikodekinsuliini/semaglutidi) ja 12,4 % (ihon alle annettava semaglutidi) ja niiden potilaiden osuudet, joilla ilmoitettiin oksentelua, olivat 5,3 % (ikodekinsuliini/semaglutidi) ja 6,5 % (ihon alle annettava semaglutidi). Aiemmin perusinsuliinia saaneista tyypin 2 diabetesta sairastavista potilaista niiden potilaiden osuus, joilla ilmoitettiin pahoinvointia, oli ikodekinsuliini/semaglutidi-valmistetta saaneilla 23,8 % ja ikodekinsuliinia saaneilla 3,9 %, niiden potilaiden osuudet, joilla ilmoitettiin ripulia, olivat 15,8 % (ikodekinsuliini/semaglutidi) ja 7,3 % (ikodekinsuliini) ja niiden potilaiden osuudet, joilla ilmoitettiin oksentelua, olivat 10,6 % (ikodekinsuliini/semaglutidi) ja 2,6 % (ikodekinsuliini). Niiden potilaiden osuus, joilla ilmoitettiin pahoinvointia, oli ikodekinsuliini/semaglutidi-valmistetta saaneilla 21,8 % ja perusinsuliini-ateriainsuliinihoitoa saaneilla 2,4 %, niiden potilaiden osuudet, joilla ilmoitettiin ripulia, olivat 12,6 % (ikodekinsuliini/semaglutidi) ja 5,5 % (perusinsuliini-ateriainsuliinihoito) ja niiden potilaiden osuudet, joilla ilmoitettiin oksentelua, olivat 10,0 % (ikodekinsuliini/semaglutidi) ja 2,7 % (perusinsuliini-ateriainsuliinihoito).

Useimmat tapahtumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja niiden mediaanikesto oli 2–4 päivää. Tapahtumia ilmoitettiin vähemmän ajan myötä. Haittavaikutukset johtivat hoidon lopettamiseen 2,5 %:lla, tilapäiseen keskeyttämiseen 1,7 %:lla ja annoksen pienentämiseen 4,2 %:lla potilaista.

Diabeettisen retinopatian komplikaatiot

Ihon alle annettavalla semaglutidilla tehdyssä 2 vuoden pituisessa kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin 3 297:ää potilasta, joilla oli tyypin 2 diabetes, suuri sydän- ja verisuonitautiriski, pitkään kestänyt diabetes ja huono veren glukoositasapaino. Tässä tutkimuksessa diabeettisen retinopatian komplikaatioita koskevia vahvistettuja tapahtumia ilmeni enemmän ihon alle annettavaa semaglutidia

saaneilla (3,0 %) kuin lumelääkettä saaneilla (1,8 %). Tämä havaittiin insuliinia saaneilla potilailla, joilla tiedettiin olevan diabeettinen retinopatia. Hoitojen välinen ero ilmeni varhaisessa vaiheessa ja säilyi koko tutkimuksen ajan.

Ikodekinsuliini/semaglutidi-valmistetta koskeneissa vaiheen 3a tutkimuksissa, joissa hoito kesti 52 viikkoa ja joissa oli mukana 2 637 potilasta, joilla oli ollut pitkään tyyppin 2 diabetes, diabeettiseen retinopatiaan liittyviä haittatapahtumia ilmoitettiin 9,3 %:lla ikodekinsuliini/semaglutidi-valmistetta saaneista tutkittavista ja 8,1 %:lla vertailuvalmisteita saaneista tutkittavista. Tutkittavista, joilla ei ollut diabeettista retinopatiaa lähtötilanteessa, havaittiin viikolla 52 diabeettista retinopatiaa koskevia tapahtumia 5,2 %:lla ikodekinsuliini/semaglutidi-ryhmässä ja 3,8 %:lla vertailuryhmässä. Useimmat tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita, eikä tutkimuksen lopussa tehdyn silmätutkimuksen yhteydessä todettu niiden merkkejä tai oireita.

Iho ja ihonalainen kudokset

Lipodystrofiaa (mukaan lukien lipohypertrofiaa ja lipoatrofiaa) ja ihoamyloidoosia saattaa ilmetä injektiokohdassa. Ne voivat viivästyttää insuliinin paikallista imeytymistä. Injektiokohdan jatkuva vuorottelu sovitulla pistosalueella saattaa vähentää tai ehkäistä tällaisia muutoksia (ks. kohta 4.4).

Nopeutunut syke

GLP-1-reseptoriagonistien on havaittu nostaneen sykettä. Kahdessa vaiheen 3a tutkimuksessa potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet semaglutidia, pulssin arvioidut keskimääräiset muutokset ikodekinsuliini/semaglutidi-valmistetta saaneilla olivat 1,59 lyöntiä minuutissa (ikodekinsuliini/semaglutidi) vs. -0,12 lyöntiä minuutissa (ikodekinsuliini) ja 1,11 lyöntiä minuutissa (ikodekinsuliini/semaglutidi) vs. 0,67 lyöntiä minuutissa (perusinsuliini-ateriainsuliinihoito). Vaiheen 3a tutkimuksessa, jossa ikodekinsuliini/semaglutidi-valmistetta verrattiin semaglutidiin, todettiin pulssin arvioiduksi keskimääräiseksi muutokseksi -1,11 lyöntiä minuutissa ikodekinsuliini/semaglutidi-valmistetta saaneilla ja -0,40 lyöntiä minuutissa semaglutidia saaneilla.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Hypoglykemiaa ja ruoansulatuselimistöön kohdistuvia haittavaikutuksia saattaa kehittyä, jos potilas saa enemmän Kyinsu-valmistetta kuin hän tarvitsee.

Hypoglykemia saattaa kehittyä vaihteittain:

- Lievä hypoglykemiajakso voidaan hoitaa antamalla suun kautta glukoosia tai muita sokeria sisältäviä tuotteita. Siksi on suositeltavaa, että potilas pitää aina mukanaan sokeria sisältäviä tuotteita.
- Vakava hypoglykemiajakso, jonka yhteydessä potilas ei pysty itse hoitamaan itseään, voidaan hoitaa antamalla glukagonia lihakseen, ihon alle tai nenään tai antamalla glukoosia laskimoon. Riittävän koulutuksen saanut henkilö voi antaa glukagonia lihakseen, ihon alle tai nenään. Vain terveydenhuollon ammattilainen voi antaa glukagonia laskimoon. Glukoosia on annettava laskimoon, jos glukagonin antoon ei tule vastetta 10–15 minuutin kuluessa. On suositeltavaa, että tajunnan palattua potilaalle annetaan suun kautta hiilihydraatteja hypoglykemian uusiutumisen estämiseksi.

Ruoansulatuselimistöön kohdistuvien haittavaikutusten tapauksessa asianmukainen hoito on aloitettava potilaan kliinisten merkkien ja oireiden mukaisesti. Ruoansulatuselimistön oireiden

pitkäaikainen tarkkailu ja hoito saattaa olla tarpeen, kun otetaan huomioon semaglutidin pitkä puoliintumisaika, noin 1 viikko.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: diabeteslääkkeet, insuliinit ja insuliinijohdokset, ylipitkävaikutteiset, ATC-koodi: A10AE57

Vaikutusmekanismi

Ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmässä on kaksi vaikuttavaa ainetta, joilla on toisiaan täydentävät vaikutusmekanismit, jotka parantavat veren glukoositasapainoa: ikodekinsuliini, joka on perusinsuliinianalogi, ja semaglutidi, joka on GLP-1-reseptoriagonisti.

Ikodekinsuliini

Ikodekinsuliinin hidas ja tasainen veren glukoosipitoisuutta pienentävä vaikutus perustuu sitoutumiseen albumiiniin sekä siihen, että ikodekinsuliini sitoutuu insuliinireseptoreihin vähäisemmässä määrin ja sen puhdistuma on hitaampi. Ikodekinsuliinin pidempi puoliintumisaika johtuu ikodekinsuliinin varastoitumisesta verenkiertoon ja interstitiaaltilaan, josta ikodekinsuliini vapautuu hitaasti ja jatkuvasti ja sitoutuu spesifisesti insuliinireseptoriin. Kun ikodekinsuliini sitoutuu ihmisinsuliinireseptoriin, sen farmakologiset vaikutukset vastaavat ihmisinsuliinin vaikutuksia.

Insuliinin, mukaan lukien ikodekinsuliinin, ensisijainen vaikutus on glukoosiaineenvaihdunnan sääteleminen. Insuliini ja sen analogit alentavat veren glukoosipitoisuutta aktivoimalla tiettyjä insuliinireseptoreita, jotka stimuloivat perifeerisen glukoosin ottoa erityisesti luustolihas- ja rasvakudokseen ja estävät maksan glukoosituotantoa. Insuliini estää myös lipolyysiä ja proteolyysiä ja tehostaa proteiinisynteesiä.

Semaglutidi

Semaglutidi on GLP-1-analogi, jonka aminohappojärjestys on 94-prosenttisesti samanlainen ihmisen GLP-1:n kanssa. Semaglutidi vaikuttaa GLP-1-reseptoriagonistina, joka sitoutuu selektiivisesti GLP-1-reseptoriin ja aktivoi sen. GLP-1-reseptori on luontaisen GLP-1:n kohdereseptori.

GLP-1 on fysiologinen hormoni, jolla on useita tehtäviä glukoosin ja ruokahalun säätelyssä sekä sydän- ja verisuonijärjestelmässä. Glukoosiin ja ruokahuun kohdistuvat vaikutukset välittyvät spesifisesti haiman ja aivojen GLP-1-reseptorien kautta.

Semaglutidi pienentää veren glukoosipitoisuutta glukoosista riippuvaisesti stimuloimalla insuliinin eritystä ja vähentämällä glukagonin eritystä, kun veren glukoosipitoisuus on suuri. Veren glukoosipitoisuutta pienentävään vaikutukseen liittyy myös lievä mahalaukun tyhjenemisen hidastuminen pian aterian jälkeen. Hypoglykemian aikana semaglutidi vähentää insuliinin eritystä eikä vaikuta glukagonin eritykseen.

Semaglutidi alentaa painoa ja vähentää kehon rasvan määrää vähentämällä elimistön energiansaantia mm. heikentämällä yleisesti ruokahalua. Lisäksi semaglutidi vähentää mieltymystä runsaasti rasvaa sisältäviin ruokiin.

GLP-1-reseptorit ilmentyvät myös sydämessä, verisuonistossa, immuunijärjestelmässä ja munuaisissa. Semaglutidin vaikutusmekanismi on todennäköisesti monitekijäinen. Epäsuoriin vaikutuksiin viittaavat semaglutidin suotuisa vaikutus plasman lipideihin, systolisen verenpaineen lasku ja tulehduksen väheneminen kliinisissä tutkimuksissa, mutta semaglutidilla on todennäköisesti myös

suoria vaikutuksia. Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa semaglutidi vähensi ateroskleroosin kehittymistä ehkäisemällä aorttaplakin etenemistä ja vähentämällä plakin tulehdusta. Kliiniset tiedot osoittivat, että semaglutidi vähensi albuminuria potilailla, joilla oli munuaissairaus.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmä

Ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmän vaikutusta ikodekinsuliinin ja semaglutidin farmakodynamiikkaan ei ole tutkittu kliinisessä farmakologisessa tutkimuksessa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa arvioitiin kolmessa monikansallisessa, satunnaistetussa, aktiivikontrolloidussa, rinnakkaisryhmillä toteutetussa vaiheen 3 kliinisessä tutkimuksessa. Näissä kolmessa kliinisessä tutkimuksessa (COMBINE 1–3) ensisijainen tavoite oli arvioida veren glukoositasapainoa, jota mitattiin HbA_{1c}-arvon muutoksena lähtötasosta viikkoon 52. Nämä tutkimukset tehtiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla eri potilasjoukoilla, jotka määriteltiin potilaiden aiempien diabeteshoitojen mukaan. Vertailuhoidot olivat kerran viikossa annettava ikodekinsuliini (COMBINE 1), ihon alle annettava semaglutidi 1 mg:n annoksella (COMBINE 2) ja perusinsuliini-ateriainsuliinihoito, joka koostui glargininsuliinista (100 yksikköä/ml) ja aspartinsuliinista (COMBINE 3).

Kaikissa vaiheen 3a kliinisissä tutkimuksissa ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmän aloitusannos oli 40 annosaskelmaa (mikä vastasi 40:tä yksikköä ikodekinsuliinia ja 0,114 mg:aa semaglutidia). Annoksia titrattiin kerran viikossa titrausohjelman mukaisesti +/- 10 annosaskelmalla (ks. taulukko 2).

Taulukko 2: Ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmän titrausohjelma COMBINE 1–3 -tutkimuksissa

Plasman paastoglukoosipitoisuus			Annoksen muuttaminen
Käytettävä arvo	mmol/l	mg/dl	Annosaskelmat
Plasman pienin paastoglukoosipitoisuus	< 4,4	< 80	-10
Plasman paastoglukoosipitoisuuden keskiarvo	4,4–7,2	80–130	0
	> 7,2	> 130	+10

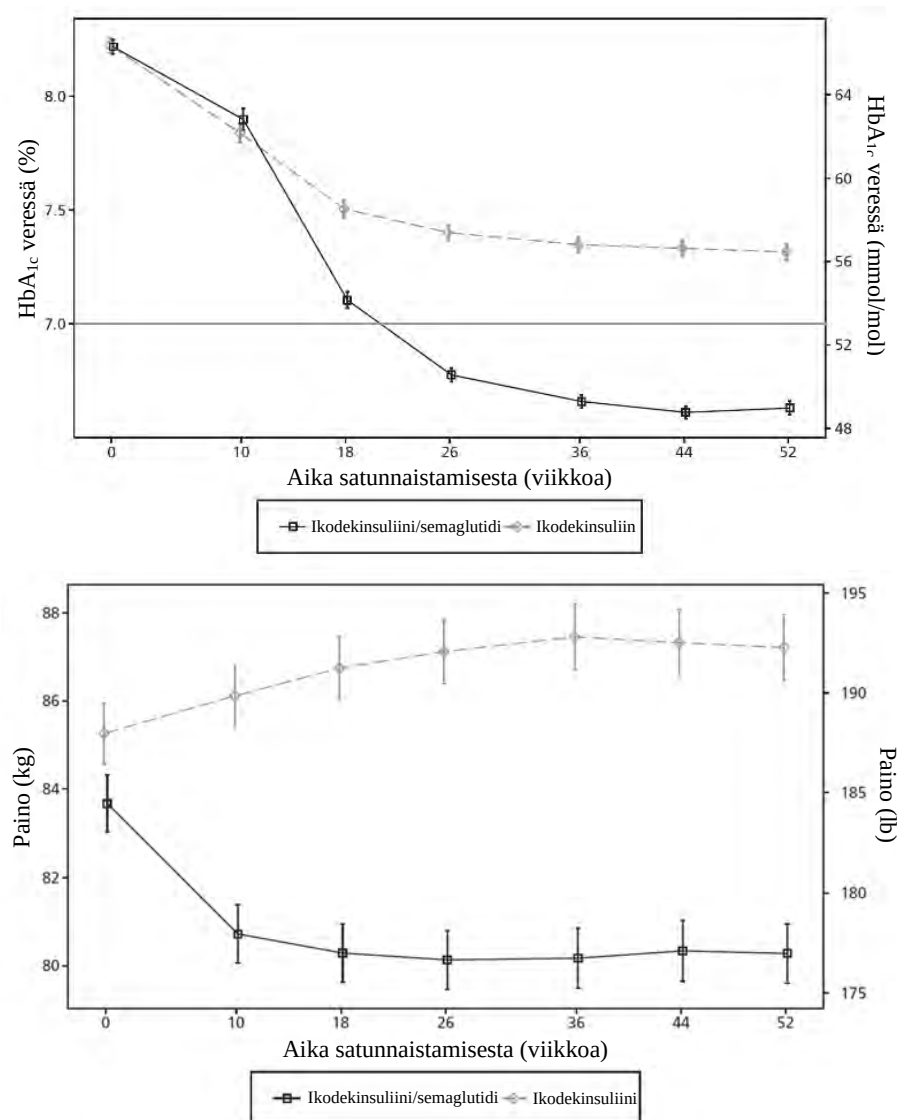
Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa annoksen muuttaminen perustui keskiarvoon titrauspäivänä ja titrausta edeltävinä kahtena päivänä ennen aamiaista potilaan itse mittaamista kolmesta plasman glukoosipitoisuudesta.

Vaiheen 3 kliinisissä tutkimuksissa, jotka toteutettiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, oli mahdollista jatkaa senhetkistä diabeteshoitoa, joka ei sisältänyt insuliinia, samalla annostasolla lukuun ottamatta glinidejä, sulfonyyliureoita ja DPP-4:n estäjiä, joiden käyttö lopetettiin.

Siirtyminen perusinsuliinista: ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmä verrattuna kerran viikossa annettavaan perusikodekinsuliiniin (tutkimus 4591 – COMBINE 1)

52 viikkoa kestänyt satunnaistettu, avoin kliininen tutkimus toteutettiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla hoitotasapaino oli riittämätön perusinsuliinilla ja jotka satunnaistettiin saamaan ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmää tai ikodekinsuliinia. Potilailla joko oli käytössä (93,6 %) tai ei ollut käytössä (6,4 %) suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä. Lähtötilanteessa potilaiden diabeteksen keskimääräinen kesto oli 15,34 vuotta, keskimääräinen HbA_{1c}-arvo 8,22 % ja keskimääräinen painoindeksi (BMI) 29,90 kg/m².

Tutkimuksen tärkeimmät tulokset on esitetty kuvassa 1 ja taulukossa 3.



Keskiarvo (symboli) ± keskiarvon keskivirhe (virhepalkit).

Kuva 1 Keskimääräinen muutos HbA_{1c}-arvossa hoitoviikon mukaan (ylempänä) ja painossa hoitoviikon mukaan (alempana) – COMBINE 1

Taulukko 3 Tulokset avoimesta (52 viikkoa kestäneestä) kliinisestä tutkimuksesta, jossa verrattiin kerran viikossa annettavaa ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmää kerran viikossa annettavaan ikodekinsuliiniin tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla, joilla hoitotasapaino oli riittämätön kerran päivässä annettavalla perusinsuliinilla – COMBINE 1

	Ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmä	Ikodekinsuliini
N (koko analyysijoukko)	646	645
HbA _{1c} (%)		
Lähtötaso (keskiarvo)	8,22	8,22
Tutkimuksen päättyminen*	6,67	7,33
Muutos lähtötasosta viikolla 52*	-1,55	-0,89
Arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	
Potilaat (%), joilla saavutettiin HbA _{1c} -tavoitteet		

	Ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmä	Ikodekinsuliini
< 7 % ilman tason 2 tai 3 hypoglykemiaa ja ilman painonnousua	55,7	10,2
Arvioitu kerroinsuhde [95 %:n luottamusväli]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	
Plasman paastoglukoosipitoisuus (mmol/l)		
Tutkimuksen päättyminen*	6,92	7,06
Muutos lähtötasosta viikolla 52*	-1,68	-1,54
Arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]	-0,14 [-0,38; 0,10] ^b	
Aika vaihteluvälillä 3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl) (%)		
Viikot 48–52*	73,3	61,8
Arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Paino (kg)		
Lähtötaso (keskiarvo)	83,67	85,26
Muutos lähtötasosta viikolla 52*	-3,70	1,89
Arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]	-5,59 [-6,14; -5,04] ^a	
Hypoglykemiajaksojen esiintymistiheydet potilasaltistusvuotta kohti*		
Taso 2 tai taso 3 (% potilaista*)	7,1	20,8
Hypoglykemian esiintymistiheys	0,153	0,68
Arvioitu esiintymistiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Viikoittainen perusinsuliinin annos (U)		
Viikot 50–52 (keskiarvo)*	182	355
Arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]	-172 [-190; -155] ^b	

*Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvo

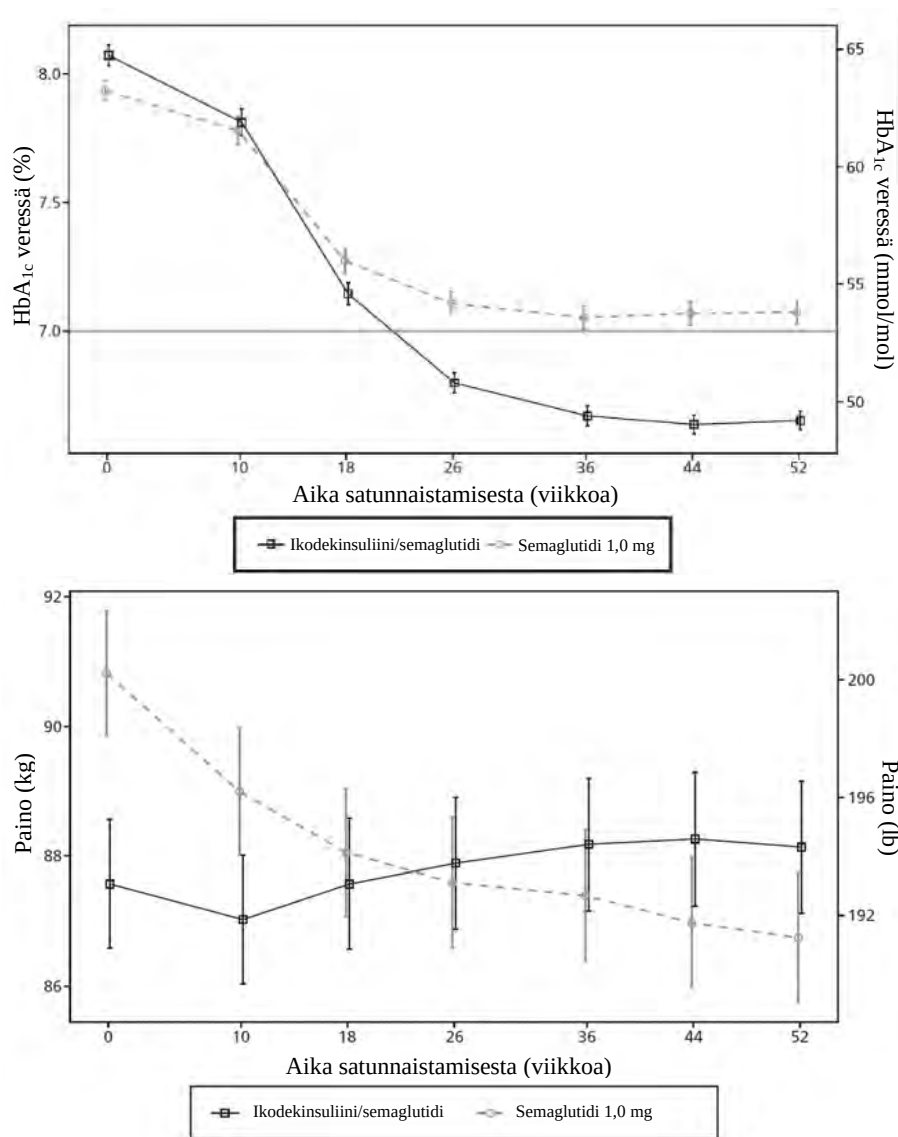
^a Kontrolloitu monivertailun suhteen.

^b Ei kontrolloitu monivertailun suhteen.

^c 11,5 % vastaa noin 166:ta minuuttia pidempää aikaa vaihteluvälin sisällä vuorokaudessa.

Siirtyminen GLP-1-reseptoriagonistihoidosta: ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmä verrattuna GLP-1-reseptoriagonistihoitoon (tutkimus 4592 – COMBINE 2)

52 viikkoa kestäneessä satunnaistetussa, avoimessa kliinisessä tutkimuksessa ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmän turvallisuutta ja tehoa verrattiin kerran viikossa annettavan semaglutidin turvallisuuteen ja tehoon tyyppin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla veren glukoositasapaino oli riittämätön GLP-1-reseptoriagonistihoidolla. Tutkimuksessa arvioitiin molempien hoitojen tehoa suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa (95,6 %) tai ilman niitä (4,4 %). Lähtötilanteessa potilaiden diabeteksen keskimääräinen kesto oli 12,64 vuotta, keskimääräinen HbA_{1c}-arvo 8,0 % ja painoindeksi (BMI) keskiarvo 31,11 kg/m².



Keskiarvo (symboli) $\pm$ keskiarvon keskivirhe (virhepalkit).

Kuva 2 Keskimääräinen muutos HbA_{1c}-arvossa hoitoviikon mukaan (ylempänä) ja painossa hoitoviikon mukaan (alempana) – COMBINE 2

Taulukko 4 Tulokset avoimesta (52 viikkoa kestäneestä) kliinisestä tutkimuksesta, jossa verrattiin kerran viikossa annettavaa ikodek-insuliinin ja semaglutidin yhdistelmää kerran viikossa annettavaan semaglutidiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla, joilla hoitotasapaino oli riittämätön GLP-1-reseptoriagonistilla – COMBINE 2

	Ikodek-insuliinin ja semaglutidin yhdistelmä	Semaglutidi 1 mg
N (koko analyysijoukko)	342	341
HbA _{1c} (%)		
Lähtötaso (keskiarvo)	8,07	7,93
Tutkimuksen päättyminen*	6,65	7,10
Muutos lähtötasosta viikolla 52*	-1,35	-0,90
Arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Potilaat (%), joilla saavutettiin HbA _{1c} -tavoitteet		
< 7 % ilman tason 2 tai 3 hypoglykemiaa ja ilman painonnousua viikolla 52*	30,2	40,5

	Ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmä	Semaglutidi 1 mg
Arvioitu kerroinsuhde [95 %:n luottamusväli]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	
Plasman paastoglukoosipitoisuus (mmol/l)		
Tutkimuksen päättyminen*	6,98	8,05
Muutos lähtötasoon verrattuna*	-2,48	-1,41
Arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Paino (kg)		
Lähtötaso (keskiarvo)	87,58	90,82
Muutos lähtötasosta viikolla 52*	0,84	-3,70
Arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
Hypoglykemiajaksojen esiintymistiheydet potilasaltistusvuotta kohti*		
Taso 2 tai taso 3 (% potilaista*)	3,5	3,8
Hypoglykemian esiintymistiheys	0,0399	0,0334
Arvioitu esiintymistiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

* Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvo

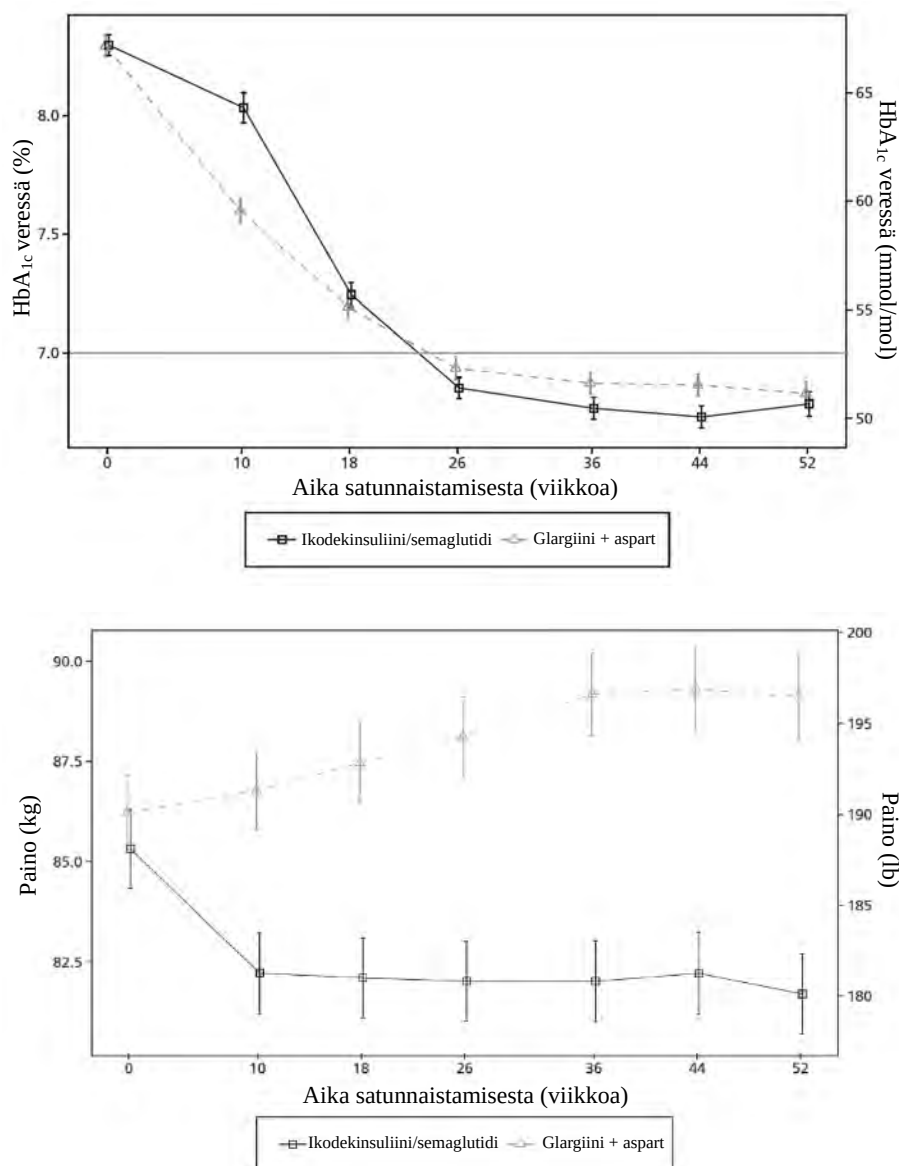
^a Kontrolloitu monivertailun suhteen.

^b Ei kontrolloitu monivertailun suhteen.

Siirtyminen insuliinihoidosta, jossa mukana perusinsuliini: ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmä verrattuna perusinsuliini-ateriainsuliinihoitoon (tutkimus 4593 – COMBINE 3).

52 viikkoa kestänyt satunnaistettu, avoin kliininen tutkimus tehtiin tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla hoitotasapaino oli riittämätön perusinsuliinihoidolla ja jotka satunnaistettiin saamaan ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmää tai perusinsuliini-ateriainsuliinihoitoa. Potilailla joko oli käytössä (95,3 %) tai ei ollut käytössä (4,7 %) suun kautta otettavia diabeteslääkkeitä. Perusinsuliini-ateriainsuliinihoito koostui päivittäin annettavasta perusinsuliinista (glargininsuliini 100 yksikköä/ml) yhdessä ateriainsuliinin (aspartinsuliini) kanssa. Lähtötilanteessa potilaiden diabeteksen keskimääräinen kesto oli 14,42 vuotta, keskimääräinen HbA_{1c}-arvo 8,30 % ja painoindeksin (BMI) keskiarvo 30,39 kg/m².

Tutkimuksen tärkeimmät tulokset on esitetty kuvassa 3 ja taulukossa 5.



Keskiarvo (symboli) ± keskiarvon keskivirhe (virhepalkit).

Kuva 3 Keskimääräinen muutos HbA_{1c}-arvossa hoitoviikon mukaan (ylempänä) ja painossa hoitoviikon mukaan (alempana) – COMBINE 3

Taulukko 5 Tulokset avoimesta (52 viikkoa kestäneestä) kliinisestä tutkimuksesta, jossa verrattiin kerran viikossa annettavaa ikodek-insuliinin ja semaglutidin yhdistelmää ja päivittäin annettavaa glargininsuliinia yhdessä aspartinsuliinin kanssa tyypin 2 diabetesta sairastavilla tutkittavilla, joilla hoitotasapaino oli riittämätön kerran päivässä annettavalla perusinsuliinilla – COMBINE 3

	Ikodek-insuliinin ja semaglutidin yhdistelmä	Perusinsuliini- ateriainsuliinihoito
N (koko analyysijoukko)	340	339
HbA _{1c} (%)		
Lähtötaso (keskiarvo)	8,30	8,29
Tutkimuksen päättyminen*	6,83	6,89
Muutos lähtötasosta viikolla 52*	-1,47	-1,40
Arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
Potilaat (%), joilla saavutettiin HbA _{1c} -tavoitteet		

	Ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmä	Perusinsuliini-ateriainsuliinihoito
< 7 % ilman tason 2 tai 3 hypoglykemiaa ja ilman painonnousua*	50,1	5,95
Arvioitu kerroinsuhde [95 %:n luottamusväli]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	
Plasman paastoglukoosipitoisuus (mmol/l)		
Tutkimuksen päättyminen*	7,12	7,10
Muutos lähtötasosta viikolla 52*	-1,56	-1,58
Arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]	0,02 [-0,34; 0,38] ^c	
Aika vaihteluvälillä 3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl) (%)		
Viikot 48–52*	68,6	66,4
Arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{c d}	
Paino (kg)		
Lähtötaso (keskiarvo)	85,32	86,22
Muutos lähtötasosta viikolla 52*	-3,56	3,16
Arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^b	
Hypoglykemiajaksojen esiintymistiheydet potilasaltistusvuosia kohti*		
Taso 2 tai taso 3 (% potilaista*)	10,0	58,5
Hypoglykemian esiintymistiheys	0,257	2,18
Arvioitu esiintymistiheyksien suhde [95 %:n luottamusväli]	0,12 [0,08; 0,17] ^b	
Viikoittainen insuliiniannos (yhteensä) (U)		
Viikot 50–52 (keskiarvo)*	196	466 ^e
Arvioitu ero [95 %:n luottamusväli]	-270 [-303; -236] ^b	

* Pienimmän neliösumman (LS) keskiarvo

^a Kontrolloitu monivertailun suhteen. Vähintään samanveroisuuden marginaali 0,3 prosenttiyksikköä.

^b Kontrolloitu monivertailun suhteen.

^c Ei kontrolloitu monivertailun suhteen.

^d 2,21 % vastaa noin 31:tä minuuttia pidempää aikaa vaihteluvälin sisällä vuorokaudessa.

^e Vertailuhoidon kohdalla insuliinin viikoittainen kokonaisannos käsitti ateriainsuliinin ja perusinsuliinin.

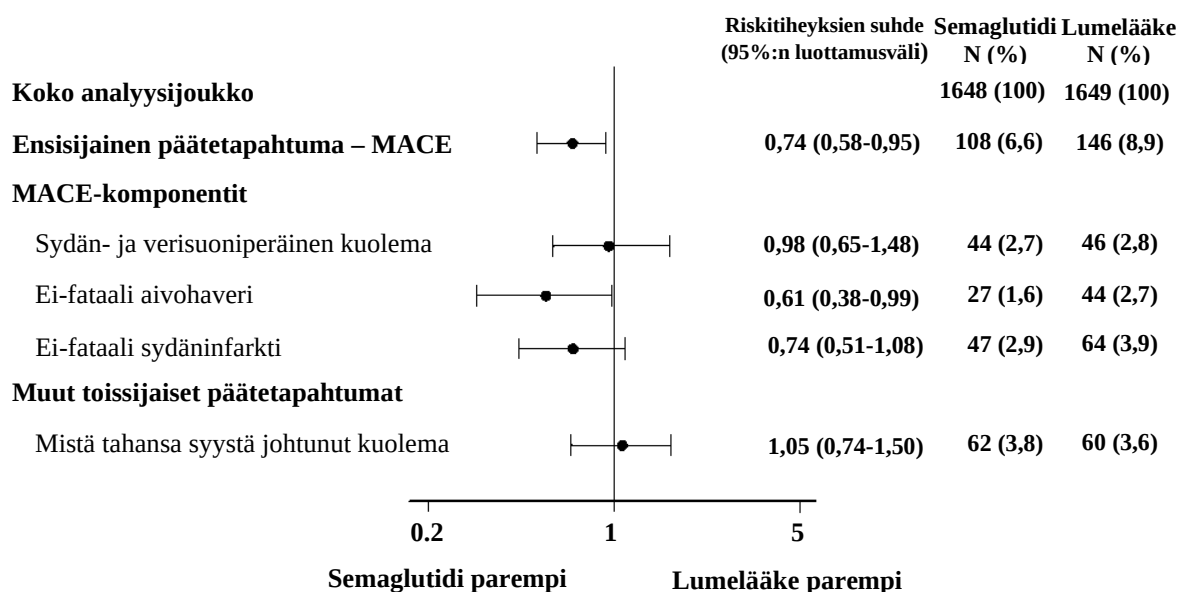
SUSTAIN-ohjelman sydän- ja verisuonitulokset (semaglutidi)

Ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmällä ei ole tehty sydän- ja verisuonituloksia koskevia kliinisiä tutkimuksia. Ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmän toisen vaikuttavan aineen, semaglutidin, vaikutuksia sydän- ja verisuonitapahtumiin tyyppin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla, joilla oli todettu sydän- ja verisuonitauti tai joilla oli sydän- ja verisuonitaudin riski, arvioitiin SUSTAIN 6 -tutkimuksessa (sydän- ja verisuonituloksia koskeva tutkimus, jossa käytettiin kerran viikossa ihon alle annettavaa semaglutidia).

SUSTAIN 6 -tutkimus oli 104 viikon pituinen lumekontrolloitu, kaksoissokkoutettu tutkimus, johon osallistui 3 297 tyyppin 2 diabetesta sairastavaa potilasta, joilla oli suuri sydän- ja verisuonitautiriski. Nämä potilaat satunnaistettiin saamaan joko ihon alle annettavaa semaglutidia 0,5 mg kerran viikossa, ihon alle annettavaa semaglutidia 1 mg kerran viikossa tai vastaavaa lumelääkettä. Potilaat saivat sen lisäksi tavanomaista hoitoa ja heitä seurattiin 2 vuoden ajan.

Tutkimuspopulaation ikäjakauma oli seuraavanlainen: 1 598 potilasta (48,5 %) oli ≥ 65-vuotiaita, 321 (9,7 %) ≥ 75-vuotiaita ja 20 (0,6 %) ≥ 85-vuotiaita. Potilaista 2 358:lla oli normaalisti toimivat munuaiset tai lievä munuaisten vajaatoiminta, 832:lla kohtalainen munuaisten vajaatoiminta ja 107:llä vaikea tai loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta. Potilaista 61 % oli miehiä. Potilaiden keskimääräinen ikä oli 65 vuotta ja keskimääräinen BMI 33 kg/m². Keskimääräinen diabeteksen kesto oli 13,9 vuotta.

Ensisijainen päätetapahtuma oli aika satunnaistamisesta ensimmäiseen vakavaan sydän- ja verisuoniperäiseen haittatapahtumaan (major adverse cardiovascular event, MACE): sydän- ja verisuoniperäiseen kuolemaan, ei-fataaliin sydäninfarktiin tai ei-fataaliin aivohaveriin (kuva 4).



Kuva 4 Forest plot -analyysit: aika yhdistetyn päätetapahtuman ja sen komponenttien ensimmäiseen ilmaantumiseen ja kuolemaan (mistä tahansa syystä johtuvaan) (SUSTAIN 6)

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmän käytöstä tyypin 2 diabeteksen hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Immunogeenisuus

Tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla yhdistelmähoito ikodekinsuliinilla ja semaglutidilla sai aikaan lääkevasta-aineita (ADA) sekä ihon alle annettavaa ikodekinsuliinia että semaglutidia vastaan. Potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet insuliinia, 68,2 %:lla kehittyi ikodekinsuliinivasta-aineita (COMBINE 2 -tutkimus). Potilaista, jotka olivat aiemmin saaneet insuliinia, 72,5 %:lla kehittyi ikodekinsuliinivasta-aineita (COMBINE 1 -tutkimus). Useimmilla niistä potilaista, joilla oli ikodekinsuliinin vasta-aineita, todettiin myös ristireaktio ihmisinsuliinin kanssa. Lääkevasta-ainetitterit kohosivat huippuunsa varhaisessa vaiheessa 6–10 viikon hoidon jälkeen ja pienenivät sen jälkeen.

Ikodekinsuliinin vasta-aineet eivät vaikuttaneet olevan yhteydessä suurentuneeseen injektiokohdan reaktioiden, yliherkkyyden tai hypoglykemiajaksojen riskiin. Koska tapausten määrä oli vähäinen, ei voitu tehdä varmoja johtopäätöksiä vasta-ainetittereiden muutoksen (lähtötilanteeseen verrattuna) ja tehoa koskevien parametrien välisestä korrelaatiosta. Ikodekinsuliinin kliinisen kehitysohjelman immunogeenisuuslöydökset 26 viikon ajalta eivät kuitenkaan viitanneet korrelaatioon ikodekinsuliinivasta-aineiden muutoksen ja tehoa koskevien parametrien välillä.

Semaglutidin vasta-aineiden kehittymistä ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmää käytettäessä ilmeni harvoin, sillä vain 1,4 %:lla potilaista kehittyi pääasiassa ohimenevästi semaglutidin vasta-aineita. Tapausten määrä oli liian pieni, jotta olisi voitu arvioida asianmukaisesti tehoa koskevien parametrien ja turvallisuusparametrien välisiä yhteyksiä. Ihon alle annettavan semaglutidin kliinisessä kehitysohjelmassa ei havaittu vaikutuksia semaglutidialtistukseen, HbA_{1c}-arvoon tai semaglutidin turvallisuusprofiiliin, eikä ilmeistä yhteyttä immunogeenisuuteen liittyviin haittavaikutuksiin ollut havaittavissa.

5.2 Farmakokinetiikka

Seuraavaksi kuvataan ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmän farmakokineettisiä ominaisuuksia, ellei ole mainittu, että esitetyt tiedot ovat peräisin pelkän ikodekinsuliinin tai semaglutidin annosta.

Ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmän farmakokineettinen profiili on yhdenmukainen kerran viikossa tapahtuvan annon kanssa, ja ikodekinsuliinin ja semaglutidin kliininen vakaan tilan pitoisuus saavutetaan 3–4 viikon pituisen viikoittaisen annon jälkeen.

Lääkevasta-aineiden vaikutuksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisenä semaglutidin tai ikodekinsuliinin farmakokinetiikan kannalta.

Imeytyminen

Kliinisissä farmakologisissa tutkimuksissa kokonaisaltistukset (suhteelliset hyötyosuudet) ikodekinsuliinille ja semaglutidille eivät muuttuneet kliinisesti merkittävällä tavalla annettaessa ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmää verrattuna ikodekinsuliinin ja semaglutidin antoon erikseen.

Ikodekinsuliinin arvioidussa huippupitoisuudessa tai ikodekinsuliinin huippupitoisuuden saavuttamiseen kuluva ajassa ei havaittu kliinisesti merkittäviä eroja, kun annettiin ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmää tai ikodekinsuliinia erikseen.

Semaglutidin huippupitoisuus oli suurempi (enintään 2-kertainen kerta-annoksen saamisen jälkeen ja arviolta 1,5-kertainen vakaassa tilassa), ja huippupitoisuus saavutettiin aiemmin ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmän annon jälkeen verrattuna semaglutidin antoon erikseen.

Jakautuminen

Ikodekinsuliini ja semaglutidi sitoutuvat laajasti plasman proteiineihin (molemmat yli 99-prosenttisesti).

Biotransformaatio

Ikodekinsuliini hajoaa vastaavalla tavalla kuin ihmisinsuliini; kaikki muodostuneet metaboliitit ovat inaktiivisia.

Semaglutidi metaboloituu suuressa määrin peptidirungon proteolyttisen pilkkoutumisen ja rasvahapposivuketjun sekventiaalisen beetaoksidaation kautta. Neutraali endopeptidaasi (NEP-entsyymi) osallistuu ilmeisesti semaglutidin metaboliaan.

Eliminaatio

Ikodekinsuliinin ja semaglutidin eliminaation puoliintumisaika on noin 1 viikko ihon alle annon jälkeen.

Ihon alle annetulla radioaktiivisesti merkityn semaglutidin kerta-annoksella tehdyssä kliinisessä tutkimuksessa havaittiin, että semaglutidiin liittyvät metaboliitit erittyvät pääasiassa virtsaan ja ulosteeseen, noin 2/3 virtsaan ja noin 1/3 ulosteeseen. Noin 3 % annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomassa muodossa olevana semaglutidina. Tyypin 2 diabetespotilailla semaglutidin puhdistuma oli noin 0,05 l/h. Semaglutidin eliminaation puoliintumisaika on noin 1 viikko, joten sitä on verenkierrossa noin 5 viikon ajan viimeisen annoksen saamisesta.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Ikodekinsuliinialtistus suurenee suhteessa ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmän annokseen tutkitulla annosalueella (40–350 U). Semaglutidialtistus suurenee suunnilleen suhteessa ikodekinsuliinin ja semaglutidiyhdistelmän annokseen tutkitulla annosalueella (0,1–1 mg).

Erityisryhmät

Ikä, sukupuoli ja etninen alkuperä

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä (22–87 vuotta), sukupuoli, rotu (valkoihoiset, mustaihoiset tai afrikkalaisamerikkalaiset, kiinalaiset, japanilaiset tai muut aasialaiset) ja etninen tausta (taustaltaan espanjankieliset tai latinalaisamerikkalaiset, muut kuin taustaltaan espanjankieliset tai latinalaisamerikkalaiset) eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmän farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Yleisesti ottaen ikodekinsuliinin ja semaglutidin farmakokineettiset ominaisuudet säilyivät ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmän annon jälkeen populaatiofarmakokineettisten analyysien perusteella. Tutkittavien, joiden munuaiset toimivat normaalisti, ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden välillä ei ollut kliinisesti merkittäviä eroja, vaikkakin kokemusta loppuvaiheen munuaissairautta sairastavista potilaista on vain vähän.

Ikodekinsuliini

Ikodekinsuliinin farmakokinetiikassa ei havaittu eroa terveiden tutkittavien ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden välillä.

Semaglutidi

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuta semaglutidin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävällä tavalla.

Tämä osoitettiin antamalla 0,5 mg:n kerta-annos semaglutidia ihon alle eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (lievä, kohtalainen, vaikea tai dialyysiä vaativa) sairastaville potilaille ja vertaamalla tuloksia tutkittaviin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Se osoitettiin myös tyypin 2 diabetesta ja munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden kohdalla vaiheen 3a kliinisistä tutkimuksista saatujen tietojen perusteella, vaikkakin loppuvaiheen munuaissairautta sairastavista potilaista oli vain vähän kokemusta.

Maksan vajaatoiminta

Ikodekinsuliini

Ikodekinsuliinin farmakokinetiikassa ei havaittu eroja terveiden tutkittavien ja maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden välillä.

Semaglutidi

Maksan vajaatoiminta ei vaikuta semaglutidialtistukseen. Semaglutidin farmakokinetiikkaa arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa, jossa annettiin 0,5 mg:n kerta-annos semaglutidia ihon alle ja verrattiin eriasteista maksan vajaatoimintaa (lievä, kohtalainen tai vaikea) sairastavia potilaita tutkittaviin, joiden maksa toimi normaalisti.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta koskevista tutkimuksista ikodekinsuliinin ja semaglutidin yhdistelmälle saadut ei-kliiniset tulokset eivät viittaa erityisiin turvallisuuteen liittyviin huolenaiheisiin ihmisillä.

Ikodekinsuliini

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja lisääntymistoksisuutta koskevista tutkimuksista yhdistelmävalmisteen ikodekinsuliinikomponentille saadut ei-kliiniset tulokset eivät viittaa erityisiin turvallisuuteen liittyviin huolenaiheisiin ihmisillä. Ikodekinsuliinin mitogeenisen ja metabolisen vaikutuksen suhde on vastaavanlainen kuin ihmisinsuliinilla.

Semaglutidi

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta ja genotoksisuutta koskevista tutkimuksista yhdistelmävalmisteen semaglutidikomponentille saadut ei-kliiniset tulokset eivät viittaa erityisiin turvallisuuteen liittyviin huolenaiheisiin ihmisillä.

Jyrsijöillä todetut ei-letaalit kilpirauhasen C-solukasvaimet ovat GLP-1-reseptoriagonistien luokkavaikutus. Rotilla ja hiirillä tehdyissä, 2 vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa kliinisesti merkityksellinen semaglutidialtistus aiheutti kilpirauhasen C-solukasvaimia. Muita hoitoon liittyviä kasvaimia ei havaittu. Jyrsijöiden C-solukasvaimet johtuvat ei-genotoksisesta, erityisestä GLP-1-reseptorivälitteisestä mekanismista, jolle jyrsijät ovat erityisen herkkiä. Havainnon merkityksen ihmiselle katsotaan olevan pieni, mutta sitä ei täysin voida jättää huomiotta.

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa semaglutidi ei vaikuttanut parittelukäyttäytymiseen eikä urosrottien hedelmällisyyteen. Naarasrottien kiimakierron havaittiin pidentyneen ja keltarauhasen (ovulaatioiden) lukumäärän hieman pienentyneen, kun käytettiin annoksia, joihin liittyi emon painonlaskua.

Rotilla tehdyissä alkion- ja sikiönkehitystä koskeneissa tutkimuksissa semaglutidi aiheutti alkiotoksisuutta altistuksilla, jotka olivat kliinisesti merkityksellistä altistusta pienempiä. Semaglutidi aiheutti emoille huomattavaa painonlaskua ja heikensi alkioiden eloonjäämistä ja kasvua. Sikiöillä todettiin merkittäviä luuston ja sisäelinten epämuodostumia, mukaan lukien pitkiin luihin, kylkiluihin, nikamiin, häntään, verisuoniin ja aivokammioihin kohdistuneita vaikutuksia. Mekanistiset arvioinnit viittasivat siihen, että alkiotoksisuuteen vaikutti GLP-1-reseptorivälitteinen häiriö ravintoaineiden kulkeutumisessa ruskuaispussin kautta rotan sikiöille. Pidetään epätodennäköisenä, että tällä mekanismilla olisi merkitystä ihmisille, sillä ruskuaispussin anatomiasa ja toiminnassa on lajikohtaisia eroja eikä GLP-1-reseptori ilmenny muiden kädellisten ruskuaispussissa. Semaglutidin suoraa vaikutusta sikiöön ei kuitenkaan voida sulkea pois.

Kaneilla ja jaavanmakakeilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa kliinisesti merkityksellisillä altistuksilla todettiin keskenmenojen lisääntymistä ja sikiöpoikkeavuuksien ilmaantuvuuden lievää suurenemista. Löydökset liittyivät emoihin, joilla esiintyi huomattavaa painonlaskua (jopa 16 %). Ei ole tiedossa, liittyvätkö nämä vaikutukset emon vähentyneeseen ruoankulutukseen, joka on suora GLP-1-vaikutus.

Syntymänjälkeistä kasvua ja kehitystä arvioitiin jaavanmakakeilla. Poikaset olivat syntyessään hieman pienempiä, mutta kasvu tasoittui imetyksen aikana.

Nuorilla rotilla semaglutidi aiheutti sukupuolisen kypsymisen viivästymistä sekä uroksilla että naarailla. Tämä viive ei vaikuttanut kummankaan sukupuolen hedelmällisyyteen tai lisääntymiskapasiteettiin eikä aiheuttanut naarasrotille keskenmenoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sinkkiasetaatti
Glyseroli (E422)
Fenoli
Metakresoli
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen) (E524)
Kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen) (E507)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Kyinsu-valmistetta ei saa lisätä infuusionesteisiin.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Kestoaika kynän ensimmäisen avaamisen jälkeen

Ensimmäisen avaamisen jälkeen tai mukana kuljetettava varakynä: lääkevalmistetta voidaan säilyttää enintään

- 6 viikkoa (Kyinsu [700 yksikköä + 2 mg] / ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä [0,43 ml])
- 8 viikkoa (Kyinsu [700 yksikköä + 2 mg] / ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä [1,5 ml ja 1 ml]).

Säilytä alle 30 °C.

Voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Pidä kynän suojus paikoillaan. Herkkä valolle.

6.4 Säilytys

Ennen ensimmäistä avaamista

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C)

Ei saa jäätyä. Älä säilytä lähellä jääkaapin pakastelokeroa tai takaseinän kylmälevyä.

Pidä kynän suojus paikoillaan. Herkkä valolle.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen tai mukana kuljetettava varakynä

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

0,43 ml, 1 ml tai 1,5 ml liuosta sylinteriampullissa (tyypin I lasia), joka sisältää männän (klooributyylä) ja laminoidun kumisulkimen (bromobutyylä). Sylinteriampulli on esitäytetyssä, kertakäyttöisessä, polypropeenista, polyoksimetyleenistä, polykarbonaatti-akryylinitriilibutadienistyreeneistä ja akryylinitriilibutadienistyreeneistä valmistetussa moniannoskynässä.

Esitäytetty kynä on suunniteltu käytettäväksi enintään 8 mm:n pituisten, 30G, 31G ja 32G kertakäyttöisten neulojen kanssa.

Kynän runko on vihreä, ja kynän etiketti on vaaleanpunainen. Valmisteen vahvuus on korostettu sinisellä ruudulla. Ulkopakkaus on vaaleanpunainen, ja valmisteen vahvuus on merkitty siniseen ruutuun.

Pakkauskoot

Kyinsu esitäytetty kynä, joka sisältää 300 yksikköä ikodekinsuliinia ja 0,86 mg semaglutidia 0,43 ml:ssa liuosta

- 1 esitäytetty kynä ilman neuloja.
- 1 esitäytetty kynä ja 6 kertakäyttöistä NovoFine Plus -neulaa.

Kyinsu esitäytetty kynä, joka sisältää 700 yksikköä ikodekinsuliinia ja 2 mg semaglutidia 1 ml:ssa liuosta

- 1 esitäytetty kynä ilman neuloja.
- 1 esitäytetty kynä ja 9 kertakäyttöistä NovoFine Plus -neulaa.

Kyinsu esitäytetty kynä, joka sisältää 1 050 yksikköä ikodekinsuliinia ja 3 mg semaglutidia 1,5 ml:ssa liuosta

- 1 esitäytetty kynä ilman neuloja.
- 1 esitäytetty kynä ja 9 kertakäyttöistä NovoFine Plus -neulaa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Tämä lääkevalmiste on tarkoitettu vain henkilökohtaiseen käyttöön.

Kyinsu-valmistetta ei saa käyttää, jos liuos ei ole kirkasta ja väritöntä tai melkein väritöntä.

Kyinsu-valmistetta ei saa käyttää, jos se on jäänyt.

Kynään on kiinnitettävä uusi neula ennen jokaista injeksiota.

Neuloja ei saa käyttää uudelleen. Neulat on hävitettävä välittömästi käytön jälkeen.

Jos neula on tukkeutunut, potilaan on toimittava pakkausselosteen lopussa esitetyissä käyttöohjeissa kuvatulla tavalla.

Katso yksityiskohtaiset käyttöohjeet pakkausselosteen lopusta.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<https://www.ema.europa.eu/en>.

LIITE II

- A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISTEN VAIKUTTAVIEN AINEIDEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisten vaikuttavien aineiden valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

- **Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi**

Myyntiluvan haltijan on ennen markkinoille tuloa toimitettava koulutusopas, joka on kohdistettu kaikille potilaille, joita hoidetaan Kyinsu-valmisteella. Koulutusoppaan tavoitteena on antaa lisätietoa ja kuvata valmisteen käyttöön liittyviä keskeisiä seikkoja. Näin pyritään minimoimaan sellaisten lääkitysvirheiden riski, jotka johtuva sekaannuksesta ja tapahtuvat vaihdettaessa muista injektioina annettavista diabeteshoidoista kerran viikossa annettavaan Kyinsu-hoitoon tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla.

Koulutusopas sisältää seuraavat keskeiset tiedot ja ohjeet:

Lääkitysvirheet, jotka tapahtuvat siirryttäessä toisesta injektiona annettavasta diabeteshoidosta Kyinsu-hoitoon:

- ohjeet, joissa kerrotaan, että Kyinsu-valmisteen annoksen säätäminen eroaa muista injektioina annettavista diabeteshoidoista
- kehoitus noudattaa tarkasti terveydenhuollon ammattilaisen määräämää viikoittaista annostusohjelmaa
- kehoitus tarkistaa valittujen annosaskelmien määrä ennen viikoittaisen annoksen pistämistä
- kehoitus käyttää aina annoslaskuria ja annososoitinta annoksen valitsemiseen ja kehoitus olla laskematta kynän naksahduksia annosta valittaessa.

Lääkitysvirheet, jotka johtuvat sekaannuksesta:

- kehoitus tarkistaa aina valmisteen etiketti ennen jokaista injektiota, jotteivät Kyinsu ja muut injektioina annettavat diabeteshoidot menisi vahingossa sekaisin.

Myyntiluvan haltijan on sovittava kussakin jäsenvaltiossa kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusoppaan lopullisesta sisällöstä ja tiedotussuunnitelmasta ennen koulutusoppaan jakelua jäsenvaltiossa.

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kyinsu (700 yksikköä + 2 mg) / ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
ikodekinsuliini + semaglutidi

2. VAIKUTTAVAT AINEET

1 ml liuosta sisältää 700 yksikköä ikodekinsuliinia ja 2 mg semaglutidia.

Yksi esitäytetty kynä sisältää 300 yksikköä ikodekinsuliinia ja 0,86 mg semaglutidia 0,43 ml:ssa liuosta.

Yksi esitäytetty kynä sisältää 700 yksikköä ikodekinsuliinia ja 2 mg semaglutidia 1 ml:ssa liuosta.

Yksi esitäytetty kynä sisältää 1 050 yksikköä ikodekinsuliinia ja 3 mg semaglutidia 1,5 ml:ssa liuosta.

10 annosaskelmaa sisältää 10 yksikköä ikodekinsuliinia ja 0,029 mg semaglutidia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sinkkiasetaatti, glyseroli, fenoli, metakresoli, natriumkloridi, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen), injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektioneste, liuos
FlexTouch

1 x 0,43 ml:n esitäytetty kynä

1 x 0,43 ml:n esitäytetty kynä ja 6 kertakäyttöistä neulaa

1 x 1 ml:n esitäytetty kynä

1 x 1 ml:n esitäytetty kynä ja 9 kertakäyttöistä neulaa

1 x 1,5 ml:n esitäytetty kynä

1 x 1,5 ml:n esitäytetty kynä ja 9 kertakäyttöistä neulaa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
ihon alle

kerran viikossa

Annosaskelmat näkyvät kynässä.
Yksi mittaväli on 10 annosaskelmaa.

Avaa tästä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUUT ERITYISVAROITUKSET, JOS TARPEEN

Käytä vain kirkasta, väritöntä tai lähes väritöntä liuosta
Vain henkilökohtaiseen käyttöön
Käytä jokaisen pistoksen yhteydessä uutta neulaa
Neulat eivät sisälly pakkaukseen

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP/

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Käytä 6 viikon kuluessa (esitäytetty 0,43 ml:n kynä)

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: Käytä 8 viikon kuluessa (esitäytetyt 1 ml:n ja 1,5 ml:n kynät)

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Ei saa jäätyä.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen:
Säilytä alle 30 °C.
Voidaan säilyttää jääkaapissa (2 °C – 8 °C).
Pidä kynän suojus paikoillaan. Herkkä valolle.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

Hävitä neula turvallisesti jokaisen pistoksen jälkeen.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/25/1992/001 1 esitäytetty kynä, 0,43 ml, ilman neuloja
EU/1/25/1992/002 1 esitäytetty kynä, 0,43 ml ja 6 kertakäyttöistä neulaa
EU/1/25/1992/003 1 esitäytetty kynä, 1 ml, ilman neuloja
EU/1/25/1992/004 1 esitäytetty kynä, 1 ml ja 9 kertakäyttöistä neulaa
EU/1/25/1992/005 1 esitäytetty kynä, 1,5 ml, ilman neuloja
EU/1/25/1992/006 1 esitäytetty kynä, 1,5 ml ja 9 kertakäyttöistä neulaa

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Kyinsu

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

PC
SN
NN

PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
KYNÄN ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Kyinsu (700 yksikköä + 2 mg) / ml injektioneste, liuos
ikodekinsuliini + semaglutidi
FlexTouch
s.c.

2. ANTOTAPA

ihon alle
kerran viikossa

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. MUUTA

Novo Nordisk A/S

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Kyinsu (700 yksikköä + 2 mg) / ml injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
ikodekinsuliini + semaglutidi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kyinsu on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kyinsu-valmistetta
3. Miten Kyinsu-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kyinsu-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kyinsu on ja mihin sitä käytetään

Kyinsu on diabeteslääke, joka sisältää kahta vaikuttavaa ainetta:

- ikodekinsuliini: korvaa elimistön luonnollisesti tuottamaa insuliinia ja vaikuttaa samalla tavalla kuin se mutta pidempään. Se auttaa säätämään elimistön verensokerin määrää.
- semaglutidi: lääkeaine, joka vaikuttaa elimistössä GLP-1-hormonin tavoin. Se alentaa verensokeria, kun se on liian korkea.

Kyinsu-valmistetta käytetään korkeiden verensokeritasojen hallintaan tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla, joiden sairautta ei ole saatu hoitotasapainoon perusinsuliinilla tai glukagonin kaltaisella peptidi 1:llä (GLP-1). Kyinsu-valmistetta käytetään yhdessä ruokavalion, liikunnan ja suun kautta otettavien diabeteslääkkeiden kanssa diabeteksen hoitoon.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kyinsu-valmistetta

Älä käytä Kyinsu-valmistetta

- jos olet allerginen ikodekinsuliinille, semaglutidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa **ennen kuin käytät** Kyinsu-valmistetta, jos

- sinulla on tyypin 1 diabetes – tila, jossa elimistö ei tuota tarpeeksi insuliinia
- sinulla on diabeettinen ketoasidoosi – diabeteksen komplikaatio, joka aiheuttaa liiallista hapon määrää veressä
- sinulla on matala verensokeri. Matalaa verensokeria saattaa ilmetä, jos Kyinsu-annoksesi on liian suuri tai jos sinulta jää ateria väliin tai harrastat rasittavaa liikuntaa, jota et ole

suunnitellut – noudata tämän pakkausselosteen lopussa kohdassa ”Liian matala verensokeri (hypoglykemia)” esitettyjä ohjeita

- sinulla on korkea verensokeri – noudata tämän pakkausselosteen lopussa kohdassa ”Liian korkea verensokeri (hyperglykemia)” esitettyjä ohjeita
- sinulla on vaikea sydämen vajaatoiminta
- käytät pioglitatsonia. Pioglitatsonin käyttö insuliinin kanssa vaatii erityishuomiota, katso jäljempänä kohta ”Muut lääkevalmisteet ja Kyinsu”
- sinulla on silmävaivoja. Verensokeritasapainon äkillinen paraneminen saattaa johtaa diabetekseen liittyvän retinopatian tilapäiseen vaikeutumiseen. Tämä silmäsairaus voi diabetesta sairastavilla henkilöillä johtaa näön heikkenemiseen ja sokeuteen. Keskustele lääkärin kanssa, jos sinulla on silmävaivoja.

Varmista, että käytät oikeaa lääkettä. Tarkista aina kynän etiketti ennen jokaista pistosta, jotta vältät sekaannukset Kyinsu-valmisteen ja muiden lääkkeiden välillä. Sokeiden tai heikkonäköisten käyttäjien on pyydettävä apua henkilöltä, jolla on hyvä näkö ja joka on koulutettu käyttämään esitetyä kynää.

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa Kyinsu-**hoidon aikana**, jos sinulla on

- voimakasta ja jatkuvaa kipua mahan alueella. Tämä voi olla merkki haiman tulehtumisesta (akuutti haimatulehdus).
- nestehukkaa elimistössä (elimistön kuivuminen), esim. oksentelun ja ripulin tapauksessa. On tärkeää juoda paljon nesteitä, erityisesti Kyinsu-hoidon ensimmäisten viikkojen aikana. Tämä on erityisen tärkeää, jos sinulla on munuaisvaivoja.
- ihomuutoksia pistoskohdassa. Pistoskohtaa on vaihdeltava säännöllisesti. Se auttaa estämään muutoksia ihonalaisessa rasvakudoksessa. Tällaisiin muutoksiin kuuluvat ihon paksuuntuminen, kutistuminen tai kyhmyt ihon alla. Kyinsu ei välttämättä toimi kovin hyvin, jos annat pistoksen kyhmyiselle alueelle (ks. kohta 3, ”Miten Kyinsu-valmistetta käytetään”). Jos tällä hetkellä pistät insuliinia kyhmyiselle alueelle, keskustele lääkärin kanssa, ennen kuin alat pistää sitä muualle. Lääkäri saattaa neuvoa sinua tarkistamaan verensokeriarvosi tiheämmin ja muuttamaan Kyinsu-annosta tai muuta diabeteslääkitystä.

Siirtyminen muista pistettävistä diabeteslääkkeistä Kyinsu-valmisteseen

On tärkeää tarkistaa aina, että pistät sinulle määrätyn annoksen, kun siirryt päivittäin pistettävästä tai toisesta kerran viikossa pistettävästä diabeteslääkkeestä kerran viikossa pistettävään Kyinsu-valmisteseen. Noudata aina lääkärin suositusta siitä, kuinka paljon lääkettä sinun on pistettävä (ks. kohta 3). Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, jos olet epävarma siitä, miten Kyinsu-valmistetta käytetään.

Ruoan tai nesteen joutuminen keuhkoihin anestesian aikana

Joillakin potilailla, jotka käyttävät semaglutidin (toinen Kyinsu-valmisteen vaikuttavista aineista) kaltaisia lääkkeitä, on joutunut ruokaa tai nestettä mahasta keuhkoihin yleisanestesiassa tai syvässä sedaatiassa. Kerro sinua hoitavalle terveydenhuollon ammattilaiselle, että käytät Kyinsu-valmistetta, ennen kuin sinulle tehdään toimenpide, joka vaatii yleisanestesiaa tai syvää sedaatiota.

Kyinsu-valmisteen vasta-aineet

Kyinsu-hoito voi saada elimistön tuottamaan insuliinin tai GLP-1-hormonin vasta-aineita. Tämä saattaa hyvin harvinaisissa tapauksissa edellyttää Kyinsu-annoksen muuttamista.

Lapset ja nuoret

Älä anna tätä lääkettä alle 18-vuotiaille lapsille ja nuorille. Kyinsu-valmisteen käytöstä tässä ikäryhmässä ei ole kokemusta.

Muut lääkevalmisteet ja Kyinsu

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Jotkin lääkkeet vaikuttavat verensokeritasoon, mikä saattaa tarkoittaa sitä, että Kyinsu-annostasi on muutettava.

Jos käytät **perusinsuliinia tai GLP-1-reseptoriagonistia**, keskustele lääkärin kanssa, milloin perusinsuliinin ja GLP-1-reseptoriagonistin käyttö on lopetettava ennen Kyinsu-hoidon aloittamista.

Alla on lueteltu yleisimmät lääkkeet, jotka voivat vaikuttaa Kyinsu-hoitoosi.

Saatat tarvita pienemmän Kyinsu-annoksen, jos käytät

- muita diabeteslääkkeitä (tabletteina tai pistoksina)
- sulfonamideja, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon
- anabolisia steroideja (kuten testosteronia)
- beetasalpaajia, joita käytetään korkean verenpaineen, sydänsairauksien tai muiden sairauksien hoitoon. Tällaiset lääkkeet voivat vaikeuttaa matalasta verensokerista varoittavien oireiden havaitsemista (ks. tämän pakkausselosteen lopussa oleva tietoruutu kohdassa ”Liian matalasta verensokerista varoittavat oireet”)
- asetyylisalisyylihappoa tai salisylaateiksi kutsuttuja lääkkeitä, joita käytetään kipuun ja lievään kuumeeseen
- monoamiinioksidaasin estäjiä, joita käytetään masennuksen tai Parkinsonin taudin hoitoon
- angiotensiinikonvertaasin estäjiä, joita käytetään joidenkin sydänvaivojen tai korkean verenpaineen hoitoon.

Tällaiset lääkkeet voivat saada verensokeritasosi laskemaan (hypoglykemia), jos käytät niitä yhdessä Kyinsu-valmisteen kanssa.

Saatat tarvita suuremman Kyinsu-annoksen, jos käytät

- danatsolia – ovulaatioon vaikuttavaa lääkettä
- ehkäisytabletteja
- kilpirauhashormoneja, joita käytetään kilpirauhasvaivoihin
- kasvuhormonia, jota käytetään kasvuhormonin puutteeseen
- glukokortikoideja (kuten kortisonia), joita käytetään tulehdusten hoitoon
- sympatomimeetteja, kuten adrenaliinia, salbutamolia tai terbutaliinia, joita käytetään astman hoitoon
- tiatsideja, joita käytetään korkean verenpaineen hoitoon tai jos elimistöön kertyy liikaa nestettä (nesteretentio).

Tällaiset lääkkeet voivat saada verensokeritasosi nousemaan (hyperglykemia), jos käytät niitä yhdessä Kyinsu-valmisteen kanssa.

Varfariini ja muut samankaltaiset suun kautta otettavat **veren hyytymisen estolääkkeet**. Saatat tarvita tiennettyä verikoeseurantaa veren hyytymisnopeuden määrittämiseksi.

Oktreotidi ja lanreotidi, joita käytetään akromegalian hoitoon. Akromegalia on harvinainen sairaus, johon liittyy liiallinen kasvuhormonin määrä. Nämä lääkkeet voivat nostaa tai laskea verensokeritasosi.

Pioglitatsoni – diabeteslääke, jota otetaan suun kautta tyypin 2 diabeteksen hoitoon. Joillekin tyypin 2 diabetesta pitkään sairastaneille potilaille, joilla oli sydänsairaus tai oli ollut aiemmin aivohalvaus, kehittyi sydämen vajaatoiminta, kun heitä hoidettiin pioglitatsonilla ja insuliinilla. Kerro lääkärille välittömästi, jos sinulla ilmenee sydämen vajaatoiminnan oireita, kuten hengenahdistusta, väsymystä, nesteen kertymistä elimistöön, painonnousua tai nilkkojen turvotusta.

Kyinsu alkoholin kanssa

Verensokeritasosi voi joko nousta tai laskea, jos juot alkoholia. Sinun on tarkistettava verensokeritasosi tavallista useammin, kun juot alkoholia.

Raskaus ja imetys

Tätä lääkettä ei pidä käyttää raskauden aikana, koska ei tiedetä, vaikuttaako se syntymättömään lapseen. Siksi tämän lääkkeen käytön aikana suositellaan tehokkaan ehkäisyn käyttöä. Jos haluat tulla raskaaksi, keskustele lääkärin kanssa siitä, miten hoitoa muutetaan, sillä sinun on lopetettava tämän lääkkeen käyttö vähintään kaksi kuukautta aikaisemmin.

Ei tiedetä, erittyykö tämä lääke ihmisillä äidinmaitoon, eikä vauvaan kohdistuvia riskejä voida sulkea pois. Siksi Kyinsu-valmisteen käyttöä ei suositella imetyksen aikana. Lääkäri päättää, pitääkö sinun lopettaa tämän lääkkeen käyttö vai imettäminen.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kyinsu ei todennäköisesti vaikuta ajokykyysi eikä kykyysi käyttää koneita, mutta se muuttaa verensokeritasoa. Liian matala tai liian korkea verensokeri saattaa vaikuttaa kykyysi ajaa autoa tai käyttää koneita. Se voi myös heikentää keskittymis- tai reaktiokykyäsi. Tämä voi olla vaarallista sinulle itsellesi tai muille. Kysy lääkäriltä tai hoitajalta neuvoa, jos

- verensokerisi on usein matala
- sinun on vaikea tunnistaa matalan verensokerin oireita.

Kyinsu sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Kyinsu-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Kyinsu-valmistetta pistetään **kerran viikossa**.

- Pistä Kyinsu aina samana viikonpäivänä. Jotta muistaisit ottaa tämän lääkkeen kerran viikossa, sinun on hyvä merkitä valitsemasi viikonpäivä kalenteriin.
- Voit ottaa lääkkeen mihin aikaan päivästä tahansa.

Kuinka suuri määrä pistetään

Lääkäri päättää kanssasi seuraavista seikoista:

- kuinka paljon Kyinsu-valmistetta sinun on pistettävä viikoittain
- milloin sinun on tarkistettava verensokeritasosi
- milloin sinun pitää muuttaa annostasi (lääkäri voi muuttaa annostasi verensokeritasojesi perusteella)
- onko hoitoasi muutettava, kun käytät muita lääkkeitä.

Suurin suositeltu viikoittainen annos on 350 annosaskelmaa.

Miten Kyinsu-valmistetta annetaan

Kyinsu on esitäytetty kynä, jossa annoksen voi valita.

- Kyinsu annetaan pistoksena ihon alle (ihonalaisena injektiona). Älä pistä sitä verisuoneen tai lihakseen.
 - Parhaat pistosalueet ovat reiden etuosa, olkavarsi tai vatsa.
 - Vaihda joka kerta pistoskohtaa käyttämälläsi ihoalueella pienentääksesi riskiä, että ihoon muodostuu kyhmyjä tai kuoppia (ks. kohdat 2 ja 4).
 - Käytä jokaiseen pistokseen aina uutta neulaa. Neulojen käyttäminen uudelleen suurentaa virheelliseen annostukseen johtavan neulojen tukkeutumisen riskiä. Hävitä neula turvallisesti jokaisen käyttökerran jälkeen.
 - Älä vedä kynästä liuosta ruiskulla, sillä se voi aiheuttaa annosteluvirheitä tai mahdollisen yliannostuksen.
- Kyinsu annetaan annosaskelmina. Kynän annoslaskurissa näkyy annosaskelmien määrä.
- Esitäytetyillä Kyinsu-kynillä voidaan antaa seuraavat annokset:
 - 0,43 ml:n esitäytetyllä kynällä voi yhdellä pistoksella ottaa 10–300 annosaskelmaa 10 annosaskelman tarkkuudella.
 - 1 ml:n esitäytetyllä kynällä voi yhdellä pistoksella ottaa 10–350 annosaskelmaa 10 annosaskelman tarkkuudella.

- 1,5 ml:n esitäytetyllä kynällä voi yhdellä pistoksella ottaa 10–350 annosaskelmaa 10 annosaskelman tarkkuudella.
- 10 annosaskelmaa sisältää 10 yksikköä ikodekinsuliinia ja 0,029 mg semaglutidia.

Tarkista kynän etiketti aina ennen pistämistä, jotta varmasti käytät oikeaa kynää.

Jos olet sokea tai sinulla on vaikeuksia lukea kynän annoslaskurin lukemaa, et saa käyttää tätä kynää ilman apua. Pyydä apua sellaiselta henkilöltä, jolla on hyvä näkö ja joka on saanut opastuksen esitäytetyn kynän käyttöön.

Ennen kuin käytät Kyinsu-valmistetta ensimmäisen kerran, lääkäri tai sairaanhoitaja näyttää sinulle, miten pistos annetaan.

Lue huolellisesti Käyttöohjeet tämän pakkausselosteen toiselta puolelta ja käytä kynää ohjeiden mukaisesti.

Älä käytä Kyinsu-valmistetta

- insuliini-infuusiopumpuissa
- jos kynä on vahingoittunut tai sitä ei ole säilytetty oikein (ks. kohta 5)
- jos siinä näkyy hiukkasia; liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä.

Jos sinulla on munuais- tai maksavaivoja

Saatat joutua tarkistamaan verensokeritasosi useammin. Keskustele annosmuutoksista lääkärin kanssa.

Jos käytät enemmän Kyinsu-valmistetta kuin sinun pitäisi

Verensokerisi voi laskea tai sinulla voi ilmetä pahoinvointia tai oksentelua. Jos verensokerisi laskee, katso ohjeet tämän pakkausselosteen lopusta kohdasta ”Liian matala verensokeri (hypoglykemia)”.

Jos unohdat käyttää Kyinsu-valmistetta

- Jos on kulunut enintään 3 vuorokautta siitä, kun Kyinsu-annos olisi pitänyt pistää, pistä se heti, kun muistat asian. Pistä sitten seuraava annos tavanomaisena pistospäivänä.
- Jos on kulunut yli 3 vuorokautta siitä, kun Kyinsu-annos olisi pitänyt pistää, pistä se heti, kun muistat asian. Pistä seuraava Kyinsu-annos viikon kuluttua väliin jääneen annoksen pistämisestä. Jos haluat saman pistospäivän kuin sinulla oli aiemmin, voit siirtää pistospäivää sopimalla asiasta lääkärin kanssa ja pidentämällä seuraavien annostesi välistä aikaa.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Kyinsu-valmisteen käytön

Älä lopeta Kyinsu-valmisteen käyttöä sopimatta asiasta lääkärin kanssa. Jos lopetat Kyinsu-valmisteen käytön, verensokeritasosi saattaa nousta (hyperglykemia) ja sinulle voi kehittyä ketoasidoosi. Katso ohjeet tämän pakkausselosteen lopusta kohdasta ”Liian korkea verensokeri (hyperglykemia)”.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

- **matala verensokeri (hypoglykemia)** – hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)
 - Matala verensokeri voi olla hyvin vakavaa.
 - Jos verensokeritasosi laskee liian paljon, saatat menettää tajuntasi.
 - Vakava matala verensokeritaso saattaa aiheuttaa aivovaurion ja olla hengenvaarallinen.

Jos sinulla ilmenee matalan verensokerin oireita, pyri nostamaan verensokeritasoasi välittömästi [katso ohjeet tämän pakkausselosteen lopusta kohdasta ”Liian matala verensokeri (hypoglykemia)”].

- **silmän verkkokalvon vaurio (diabeettisen retinopatian komplikaatio), joka voi aiheuttaa näköongelmia** – yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)
Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee silmäongelmia, kuten muutoksia näkökyvyssä, tämän lääkehoidon aikana.
- **ihomuutokset pistoskohdassa (lipodystrofia, ihoamyloidoosi)** – harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta)
Jos pistät tätä lääkettä liian usein samaan paikkaan
 - iho voi kutistua tai paksuuntua
 - ihon alla olevat kyhmyt voivat johtua myös amyloidi-nimisen proteiinin kertymisestä.Tämä lääke ei välttämättä tehoa hyvin, jos pistät sitä kyhmyiselle, kutistuneelle tai paksuuntuneelle alueelle. Vaihda pistoskohtaa jokaisen pistoksen yhteydessä auttaaksesi ehkäisemään tällaisia ihomuutoksia.
- **vaikkeat allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot)** – harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä henkilöllä tuhannesta)
Sinun on välittömästi hakeuduttava lääkärin hoitoon ja kerrottava lääkärille, jos sinulla ilmenee hengitysvaikeuksia tai kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turvotusta, joihin liittyy nielemisvaikeuksia tai nopeaa sydämen sykettä.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleiset (voivat esiintyä useammalla kuin yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- pahoinvointi
- ripuli

Yleiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä kymmenestä)

- yliherkkyysoireet, kuten ihottuma tai kutina
- ruokahalun väheneminen
- päänsärky
- heitehuimaus
- nopea sydämen syke
- oksentelu
- mahakipu
- vatsan turvotus (pingottuneisuus)
- ummetus
- ruoansulatushäiriö (dyspepsia)
- mahatulehdus
- refluksi tai närästys (gastroesofageaalinen refluksitauti)
- röyhtäily
- ilmavaivat
- väsymys
- suurentuneet haimaentsyymien arvot

Melko harvinaiset (voivat esiintyä enintään yhdellä henkilöllä sadasta)

- makuaistin häiriö (dysgeusia)
- haimatulehdus (akuutti haimatulehdus)
- mahalaukun tyhjenemisen hidastuminen
- sappikivet (sappikivitauti)
- pistoskohdan reaktiot
- nesteen kertymisestä johtuva turvotus erityisesti nilkoissa ja jalkaterissä (perifeerinen edeema)

Esiintyvyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- suolitukos
- kasvojen, huulten, kielen ja/tai kurkun turvotus, johon liittyy nielemisvaikeuksia (angioedeema)

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kyinsu-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kynän etiketissä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ennen ensimmäistä avaamista

Säilytä jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

Ei saa jäätyä. Älä säilytä lähellä jääkaapin pakastelokeroa tai takaseinän kylmälevyä.

Pidä kynän suojus paikoillaan. Herkkä valolle.

Ensimmäisen avaamisen jälkeen tai jos kyseessä on mukana kuljetettava varakynä

Esitäytettyä Kyinsu-kynää voidaan säilyttää huoneenlämpötilassa (alle 30 °C) tai jääkaapissa (2 °C – 8 °C) enintään

- 6 viikkoa (0,43 ml:n esitäytetty kynä)
tai
- 8 viikkoa (1 ml:n ja 1,5 ml:n esitäytetyt kynät).

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että liuos ei ole kirkasta ja väritöntä tai melkein väritöntä.

Älä käytä tätä lääkettä, jos se on jäänyt.

Pidä aina kynän suojus paikoillaan, kun et käytä kynää. Herkkä valolle.

Tämä lääke on tarkoitettu vain henkilökohtaiseen käyttöön.

Kynään on kiinnitettävä uusi neula ennen jokaista pistosta.

Neuloja ei saa käyttää uudelleen. Neulat on hävitettävä välittömästi käytön jälkeen.

Jos neula on tukkeutunut, sinun on toimittava tämän pakkausselosteen lopussa esitetyissä käyttöohjeissa kuvatulla tavalla.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kyinsu sisältää

- Vaikuttavat aineet ovat ikodekinsuliini ja semaglutidi. Yksi ml liuosta sisältää 700 yksikköä ikodekinsuliinia ja 2 mg semaglutidia.
 - Kyinsu (700 yksikköä + 2 mg) / ml (0,43 ml) sisältää 300 yksikköä ikodekinsuliinia ja 0,86 mg semaglutidia.
 - Kyinsu (700 yksikköä + 2 mg) / ml (1 ml) sisältää 700 yksikköä ikodekinsuliinia ja 2 mg semaglutidia.

- Kyinsu (700 yksikköä + 2 mg) / ml (1,5 ml) sisältää 1 050 yksikköä ikodekinsuliinia ja 3 mg semaglutidia.
- Muut aineet ovat sinkkiasetaatti, glyseroli (E422), fenoli, metakresoli, natriumkloridi, natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen) (E524), kloorivetyhappo (pH:n säätämiseen) (E507) ja injektionesteisiin käytettävä vesi (ks. kohta 2 ”Kyinsu sisältää natriumia”).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Kyinsu on kirkas ja väritön tai melkein väritön injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä. Ulkopakkaus on vaaleanpunainen, ja valmisteen vahvuus on merkitty siniseen ruutuun. Kynän runko on vihreä ja kynän etiketti on vaaleanpunainen. Lääkevalmisteen vahvuus on korostettu sinisellä ruudulla.

Esitäytetty kynä on suunniteltu käytettäväksi enintään 8 mm:n pituisten, 30G, 31G ja 32G kertakäyttöisten neulojen kanssa.

Pakkauskoot

- Pakkauskoko: 1 esitäytetty kynä, 0,43 ml (ei neuloja).
- Pakkauskoko: 1 esitäytetty kynä, 0,43 ml (ja 6 kertakäyttöistä NovoFine Plus -neulaa).
- Pakkauskoko: 1 esitäytetty kynä, 1 ml (ei neuloja).
- Pakkauskoko: 1 esitäytetty kynä, 1 ml (ja 9 kertakäyttöistä NovoFine Plus -neulaa).
- Pakkauskoko: 1 esitäytetty kynä, 1,5 ml (ei neuloja).
- Pakkauskoko: 1 esitäytetty kynä, 1,5 ml (ja 9 kertakäyttöistä NovoFine Plus -neulaa).

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsvaerd
Tanska

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

HYPOGLYKEMIA JA HYPERGLYKEMIA

Diabeteksen hoitoon liittyvät yleiset vaikutukset

Liian matala verensokeri (hypoglykemia)

Verensokeri saattaa laskea liian matalaksi, jos

- juot alkoholia
- käytät liikaa Kyinsu-valmistetta
- liikut tavallista enemmän
- syöt liian vähän tai sinulta jää ateria väliin.

Liian matalasta verensokerista varoittavat oireet – nämä saattavat ilmaantua äkillisesti:

- päänsärky
- nopea syke
- pahoinvointi tai kova nälkä
- kylmänhikisyys tai kalpea ja viileä iho
- lyhytkestoiset näköhäiriöt
- vapina tai hermostuneisuus tai huolestuneisuus
- epätavallinen väsymys, heikkous ja uneliaisuus
- epäselvä puhe, sekavuus, keskittymisvaikeudet.

Miten toimia, jos verensokerisi laskee liian matalaksi:

- Ota glukositabletteja tai nauti jokin muu sokeripitoinen välipala, kuten makeisia, keksejä tai hedelmämehua (pidä aina kaiken varalta mukanaasi glukositabletteja tai sokeripitoista välipalaa).
- Mikäli mahdollista, mittaa verensokerisi ja lepää. Saatat joutua mittaamaan verensokerisi useammin kuin kerran. Tämä johtuu siitä, että verensokerisi ei välttämättä nouse heti.
- Odota, kunnes liian matalan verensokerin oireet ovat hävinneet tai verensokeritasosi on asettunut kohdalleen. Jatka sen jälkeen insuliinihoitoa tavalliseen tapaan.

Miten muiden on toimittava, jos menetät tajuntasi

Kerro kaikille, joiden kanssa vietät aikaa, että sinulla on diabetes. Kerro heille, mitä voi tapahtua, jos verensokerisi laskee liian matalaksi, mukaan lukien tajunnan menetyksen riski.

Kerro heille, että jos menetät tajuntasi

- heidän täytyy kääntää sinut kyljellesi
- heidän täytyy toimittaa sinut välittömästi lääkärin hoitoon
- he **eivät** saa antaa sinulle syötävää tai juotavaa, koska voit tukehtua.

Tajuntasi saattaa palata nopeammin, jos sinulle annetaan glukagonia. Glukagonia voi antaa vain henkilö, joka tietää, kuinka sitä käytetään.

- Jos sinulle on annettu glukagonia, sinun pitää heti tajunnan palattua saada sokeria tai sokeripitoinen välipala.
- Jos glukagoni ei tehoa, tarvitset sairaalahoitoa.

Jos vakavaa hypoglykemiaa ei hoideta ajoissa, se saattaa aiheuttaa lyhyt- tai pitkäkestoisen aivovaurion, joka voi johtaa jopa kuolemaan.

Kerro lääkärille, jos

- verensokerisi oli laskenut niin matalaksi, että olit menettänyt tajuntasi
- olet käyttänyt glukagonia
- verensokerisi on ollut liian matala useita kertoja viime aikoina.

Näistä seikoista on kerrottava lääkärille, koska Kyinsu-annostasi, ruokavaliotasi tai liikuntatottumuksiasi saattaa olla tarpeen muuttaa.

Liian korkea verensokeri (hyperglykemia)

Verensokeri saattaa nousta liian korkeaksi, jos

- juot alkoholia
- sinulla on tulehdus tai kuumetta
- et ole käyttänyt tarpeeksi Kyinsu-valmistetta
- syöt tavallista enemmän tai liikut tavallista vähemmän
- käytät jatkuvasti vähemmän Kyinsu-valmistetta kuin tarvitsisit
- olet unohtanut käyttää Kyinsu-valmistetta tai olet lopettanut Kyinsu-valmisteen käytön keskustelematta lääkärin kanssa.

Liian korkeasta verensokerista varoittavat oireet – nämä ilmaantuvat yleensä vähitellen:

- jano
- ihon punoitus tai kuivuus
- ruokahaluttomuus
- uneliaisuus tai väsymys
- tihentynyt virtsaamistarve
- suun kuivuus tai hedelmäinen (asetonin) haju hengityksessä
- pahoinvointi tai oksentelu.

Tällaiset oireet voivat olla merkkejä hyvin vakavasta tilasta, niin kutsutusta ketoasidoosista.

Ketoasidoosissa vereen vapautuu happoja, koska elimistö hajottaa rasvaa sokerin sijaan. Tila voi hoitamattomana johtaa diabeettiseen koomaan ja lopulta kuolemaan.

Miten pitää toimia, jos verensokeri nousee liian korkeaksi:

- tarkista verensokeritasosi
- määritä ketonit virtsa- tai verikokeella
- hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon.

Käyttöohjeet

Ennen kuin aloitat neulan ja Kyinsu-kynän käytön, **lue nämä ohjeet aina huolellisesti** ja keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkihenkilökunnan kanssa siitä, miten Kyinsu pistetään oikein.

Kyinsu on esitäytetty kertakäyttöinen kynä, joka sisältää injektionesteenä ikodekinsuliinia ja semaglutidia (**700 yksikköä + 2 mg**) / ml.

Kyinsu annetaan **annosaskelmina**.

Kynästä valitaan annokset 10 annosaskelman tarkkuudella.

Esitäytetystä kynästä voi saada yhden pistoksen aikana annoksia seuraavasti:

- 10 annosaskelmaa, mikä vastaa 10:tä yksikköä ikodekinsuliinia + 0,029 mg:aa semaglutidia
- enintään 350 annosaskelmaa, mikä vastaa 350:tä yksikköä ikodekinsuliinia + 1 mg:aa semaglutidia.

Älä tee muutoksia annokseesi. Valittu annosaskelmamäärä vastaa annoslaskurissa näkyvää numeroa.

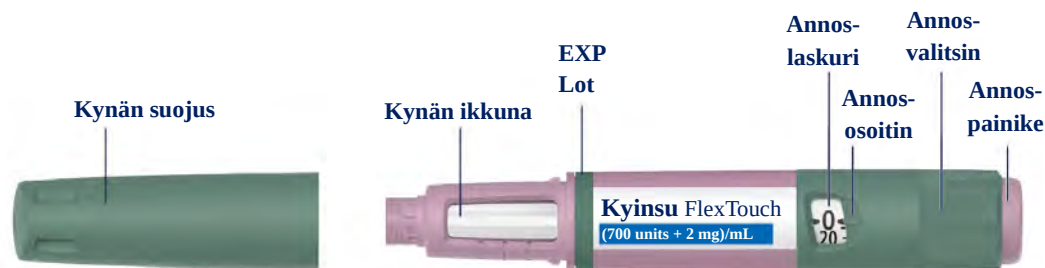
Aloita aina tarkistamalla kynän etiketistä, että se sisältää Kyinsu-valmistetta (700 yksikköä + 2 mg) / ml.

Kynä on suunniteltu käytettäväksi enintään 8 mm:n pituisten, kertakäyttöisten 30G-, 31G- ja 32G-neulojen kanssa.

Kerran viikossa otettava pistos

Kyinsu-kynä

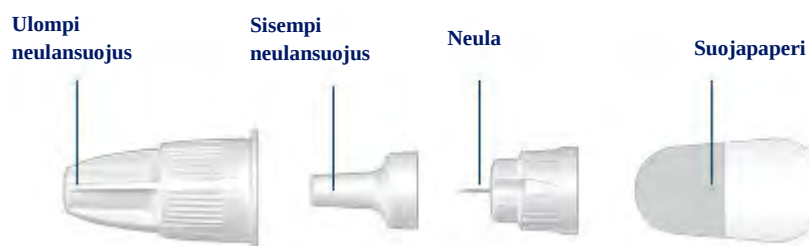
Huomaa: Kynäsi saattaa olla erilainen kuin esimerkkikuvissa näkyvä kynä. Nämä ohjeet koskevat kaikkia Kyinsu-kyniä.



Tietoja neuloista

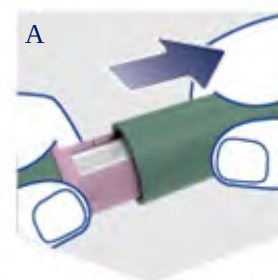
Käytä jokaisen pistoksen yhteydessä aina uutta neulaa. Tarkista virtaus vaiheen 2 mukaisesti ja käytä jokaisen pistoksen yhteydessä uutta neulaa. Poista neula jokaisen käyttökerran jälkeen.

NovoFine Plus -neula (esimerkki)

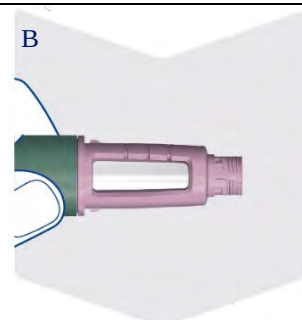


Vaihe 1 Kynän alkuvalmistelut – uusi neula

- Tarkista nimi ja pitoisuus kynän etiketistä ja varmista, että kynä sisältää Kyinsu-valmistetta (700 yksikköä + 2 mg) / ml.
- Vedä kynän suojus pois. Katso kuva A.



- Tarkista aina, että kynässä oleva liuos on kirkasta ja väritöntä tai lähes väritöntä.
- Katso kynän ikkunaa. Jos liuos näyttää samealta tai sisältää hiukkasia, älä käytä kynää. Katso kuva B.

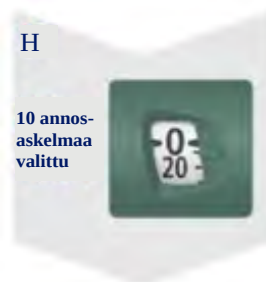


• Käytä jokaisen pistoksen yhteydessä aina uutta neulaa. • Tarkista, onko suojapaperissa ja ulommassa neulansuojuksessa vaurioita. Mahdolliset havaitut vauriot voivat vaikuttaa steriiliyteen. Jos havaitset vaurion, heitä neula pois ja käytä uutta neulaa. • Ota uusi neula ja repäise suojapaperi irti. • Älä kiinnitä uutta neulaa kynääsi ennen kuin olet valmis antamaan pistoksen. Katso kuva C.	
• Työnnä neula suoraan kynään. Kierrä, kunnes neula on tiukasti kiinni kynässä. Katso kuva D.	
• Neula on kahden suojuksen peittämä. Sinun on poistettava molemmat suojuukset. Jos unohdat poistaa toisen tai molemmat suojuukset, lääkkeen pistäminen ei onnistu. • Vedä ulompi neulansuojus irti ja säilytä se myöhempää tarvetta varten. Tarvitset sitä pistoksen jälkeen, jotta voit turvallisesti poistaa neulan kynästä. Katso kuva E. • Vedä sisempi neulansuojus irti ja hävitä se. Katso kuva F. • Neulan kärkeen voi ilmestyä tippa liuosta. Tämä on normaalia, mutta sinun on silti tarkistettava liuoksen virtaus ennen jokaista pistosta. Katso Vaihe 2. • Älä koskaan käytä taipunutta tai vahingoittunutta neulaa.	 
Vaihe 2 Tarkista virtaus ennen jokaista pistosta	

- **Tarkista virtaus aina ennen jokaista pistosta.** Se auttaa varmistamaan, että saat täyden Kyinsu-annoksen.
- Kierrä annosvalitsinta myötäpäivään, kunnes näet annoslaskurissa ensimmäisen merkin (**10 annosaskelmaa**). Katso kuva G.



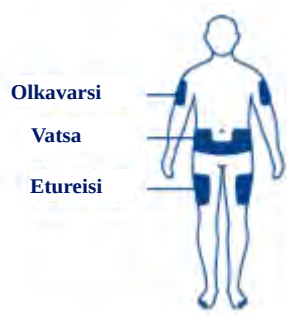
- Varmista, että merkki on annososoittimen kohdalla. Katso kuva H.



- Pidä kynää neula ylöspäin.
- **Paina annospainiketta ja pidä sitä painettuna, kunnes annoslaskurissa näkyy -0-.** Numeron -0- on oltava annososoittimen kohdalla.
- **Neulan kärjessä pitäisi näkyä tippa liuosta.** Tämä tippa osoittaa, että kynä on käyttövalmis. Katso kuva I.
- **Jos tippaa ei näy, tarkista virtaus uudelleen.** Tämä tulisi tehdä korkeintaan yhteensä kuusi kertaa.
- **Jos tippaa ei edelleenkään näy,** neula voi olla tukossa. Vaihda neula **vaiheissa 5 ja 1** kuvatulla tavalla.
- Tarkista sitten virtaus uudelleen.
- **Älä käytä kynää,** jos neulan kärjessä ei edelleenkään näy liuostippaa.



Vaihe 3 Annoksen valinta

- Tarkista, että annososoitin on asetettu kohtaan -0-. Katso kuva J. - Valitse lääkärin tai sairaanhoitajan ohjeiden mukainen annos kiertämällä annosvalitsinta. Annoslaskurissa näkyy valittu annos annosaskelmina. - Annoslaskurissa näkyvien numeroiden avulla saat valittua annoksesi.	
Kynästä valitaan annokset 10 annosaskelman tarkkuudella, mikä tarkoittaa, että annosta voidaan suurentaa 10 annosaskelmaa kerrallaan. - Saatat kuulla naksahduksen aina, kun kierrät annosvalitsinta. Älä aseta annosta laskemalla kuulemiesi naksahdusten määrää. - Jos valitset väärän annoksen, voit korjata annoksen oikeaksi kiertämällä annosvalitsinta eteen- tai taaksepäin.	
- Kun haluttu annos on annososoittimen kohdalla, olet valinnut annoksesi. Varmista, että valitsit oikean annoksen. - Kuvissa on esimerkkejä siitä, miten annos valitaan oikein. Katso kuva K. - Jos annosta valitessasi annoslaskuri pysähtyy ennen kuin saavutat sinulle määrätyn annoksen, katso kohta ”Onko sinulla tarpeeksi lääkettä?” näiden ohjeiden alapuolella.	
Valitse pistoskohta - Voit valita pistoskohdaksi vatsan (pistoskohdan etäisyyden navasta on oltava vähintään 5 cm), olkavarren tai etureiden. - Voit antaa pistoksen samalle kehon alueelle joka viikko, mutta varmista, ettet pistä samaan kohtaan kahta kertaa peräkkäin.	
Vaihe 4 Annoksen pistäminen	
Työnnä neula kokonaan ihoon. Katso kuva L. Varmista, että näet annoslaskurin. Älä peitä annoslaskuria sormillasi tai koske siihen. Tämä voi keskeyttää pistoksen.	

	
• Paina annospainiketta ja pidä sitä alas painettuna, kunnes annoslaskurissa näkyy -0-. • Jatka annospainikkeen painamista niin, että neula on ihossa, ja laske hitaasti kuuteen. Numeron -0- on oltava annososoittimen kohdalla. Katso kuva M. Saatat kuulla tai tuntea naksahduksen, kun annoslaskuri palaa kohtaan -0-.	
• Poista neula ihosta ja vapauta sitten annospainike. Katso kuva N. • Jos neula poistetaan aiemmin, neulan kärjestä voi edelleen tulla liuosta, jolloin et saa täyttää annosta. • Jos pistoskohdasta tulee verta, paina aluetta kevyesti muutaman minuutin ajan verenvuodon tyrehdyttämiseksi. • Voit nähdä neulan kärjessä tipan liuosta pistoksen jälkeen. Se on normaalia eikä sillä ole vaikutusta annokseen.	
Vaihe 5 Pistoksen antamisen jälkeen	

• Työnnä neulan kärki varovasti ulompaan neulansuojukseen tasaisella alustalla koskematta neulaan tai ulompaan neulansuojukseen. Katso kuva O. • Kun neula on neulansuojuksessa, paina ulompi neulansuojus varovasti kokonaan neulan päälle. Jos neulaa ei peitetä ulommalla neulansuojuksella, seurauksena voi olla neulanpistovammoja.	
• Kierrä neula irti ja hävitä se huolellisesti lääkäriltä, sairaanhoitajalta, apteekkihenkilökunnalta tai paikallisilta viranomaisilta saamiesi ohjeiden mukaisesti. Katso kuva P. • Älä koskaan yritä laittaa sisempää neulansuojusta takaisin neulaan. Saatat silloin pistää itseäsi neulalla. • Poista ja hävitä neula aina välittömästi jokaisen pistoksen jälkeen neulan tukkeutumisen, kontaminoitumisen, infektioiden ja virheellisen annostuksen estämiseksi. • Älä koskaan säilytä kynää neula kiinnitettynä.	
• Aseta kynän suojus paikoilleen jokaisen käyttökerran jälkeen liuoksen suojaamiseksi valolta. Katso kuva Q. • Kun kynä on tyhjä, hävitä se ilman neulaa lääkäriltä, sairaanhoitajalta, apteekkihenkilökunnalta tai paikallisilta viranomaisilta saamiesi ohjeiden mukaisesti. • Pakkausseloste ja tyhjä kotelo voidaan hävittää talousjätteen mukana.	
Onko sinulla tarpeeksi lääkettä? • Jos annosta valitessasi annoslaskuri pysähtyy ennen kuin saavutat sinulle määrätyn annoksen, lääkettä ei ole jäljellä riittävästi täyttää annosta varten. Annoslaskurissa näkyvä numero on kynässä jäljellä olevan lääkkeen määrä.	

- **Jos tarvitset enemmän lääkettä kuin kynässä on jäljellä,** voit käyttää annoksesi antamiseen kahta kynää. Varmista, että lasket annoksesi oikein, jos käytät kahta kynää. Jos olet epävarma, hävitä käytetty kynä ja ota koko annos uudella kynällä.
- **Jos annat väärän annoksen kahdella kynällä, pistät joko liian vähän tai liian paljon lääkettä, mikä voi johtaa liian korkeaan tai liian matalaan verensokeritasoon.**



Tärkeää tietoa

- **Neulat ovat kertakäyttöisiä. Älä koskaan käytä neuloja uudelleen,** sillä se voi aiheuttaa neulan tukkeutumisen, kontaminoitumisen, infektion, lääkkeen vuotamisen ja virheellisen annostuksen.
- **Pidä kynästä hyvää huolta. Kovakourainen käsittely tai virheellinen käyttö voivat johtaa virheelliseen annostukseen, mikä voi johtaa liian korkeaan tai matalaan verensokeritasoon.**
- **Sinua hoitavien henkilöiden on käsiteltävä käytettyjä neuloja erittäin varovaisesti ehkäistäkseen neulojen aiheuttamia vahinkoja ja infektioita.**
- **Älä käytä tätä kynää ilman apua, jos olet sokea tai sinulla on huono näkö etkä pysty noudattamaan näitä ohjeita.** Pyydä apua sellaiselta henkilöltä, jolla on hyvä näkö ja joka on saanut opastuksen Kyinsu-kynän käyttöön.
- **Pidä kynä ja neulat aina poissa muiden, erityisesti lasten, ulottuvilta ja näkyviltä.**
- **Pistä Kyinsu kerran viikossa. Jos et käytä Kyinsu-valmistetta kuten lääkäri on määrännyt, verensokeritasosi voi nousta liian korkeaksi tai laskea liian matalaksi.**
- **Jos käytät useampaa kuin yhtä pistettävää lääkettä, on erittäin tärkeää tarkistaa kynän etiketistä valmisteen nimi ja pitoisuus ennen käyttöä.**
- **Älä koskaan anna kynää tai neuloja kenenkään muun käyttöön.**

Kynästä huolehtiminen

- **Kyinsu-valmiste ei saa jäätyä. Älä käytä Kyinsu-valmistetta, jos se on jäätynyt. Hävitä kynä.**
- **Älä pudota kynää tai kolhi sitä kovia pintoja vasten.**
- **Kyinsu-valmistetta ei saa altistaa suoralle auringonvalolle.**
- **Pidä Kyinsu poissa lämmönlähteiden, mikroaaltouunien ja valonlähteiden läheltä.**
- **Älä yritä korjata kynääsi tai irrottaa siitä osia.**
- **Älä altista kynää pölylle, lialle tai nesteelle.**
- **Älä pese, liota tai voitele kynää.** Puhdista se tarvittaessa miedolla pesuaineella kostutetulla liinalla.
- **Lue kynän säilytysolosuhteet tämän pakkausselosteen kääntöpuolelta.**