

ANNEXE I
RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kyinsu (700 unités + 2 mg)/ml, solution injectable en stylo prérempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 700 unités d'insuline icodec* et 2 mg de sémaglutide*.

Chaque stylo prérempli contient 300 unités d'insuline icodec et 0,86 mg de sémaglutide dans 0,43 ml de solution.

Chaque stylo prérempli contient 700 unités d'insuline icodec et 2 mg de sémaglutide dans 1 ml de solution.

Chaque stylo prérempli contient 1 050 unités d'insuline icodec et 3 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution.

10 doses unitaires contiennent 10 unités d'insuline icodec et 0,029 mg de sémaglutide.

*Produits dans *Saccharomyces cerevisiae* par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable en stylo prérempli (FlexTouch).

Solution isotonique limpide, incolore ou presque incolore, avec un pH d'environ 7,4.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Kyinsu est indiqué dans le traitement du diabète de type 2 de l'adulte, insuffisamment contrôlé par une insuline basale ou des agonistes des récepteurs du glucagon-like peptide 1 (GLP-1), en complément d'un régime alimentaire et d'exercice physique, en association avec des médicaments antidiabétiques par voie orale.

Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Kyinsu est administré une fois par semaine par voie sous-cutanée.

Kyinsu est destiné à être administré le même jour de la semaine. Kyinsu peut être administré à tout moment de la journée.

Kyinsu est administré par doses unitaires.

Dix (10) doses unitaires contiennent 10 unités d'insuline icodec et 0,029 mg de sémaglutide.

Le compteur de doses sur le stylo indique le nombre de doses unitaires.

La dose hebdomadaire maximale recommandée est de 350 doses unitaires, c'est-à-dire. 350 unités d'insuline icodé et 1 mg de sémaglutide.

Kyinsu doit être administré en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique en ajustant la dose en fonction de la glycémie plasmatique à jeun mesurée par auto-surveillance.

En raison de la longue demi-vie de Kyinsu, l'ajustement de dose n'est pas recommandé pendant une maladie aiguë, ni si les patients modifient à court terme leur niveau d'activité physique ou leur régime alimentaire habituel. Dans ces situations, les patients doivent être invités à consulter leur professionnel de santé pour obtenir des conseils supplémentaires sur les autres ajustements applicables, par ex., la prise de glucose ou les changements apportés à un ou plusieurs autres médicaments hypoglycémiant.

Initiation de Kyinsu

Le traitement par insuline basale ou agoniste des récepteurs du GLP-1 doit être interrompu avant l'initiation du traitement de Kyinsu. La dose initiale recommandée de Kyinsu est de 40 doses unitaires (40 unités d'insuline icodé et 0,114 mg de sémaglutide), suivie par des ajustements individuels de doses hebdomadaires. Une surveillance fréquente de la glycémie est recommandée pendant le changement de traitement et au cours des semaines qui suivent.

Lorsque Kyinsu est ajouté à un traitement par sulfamide hypoglycémiant, l'arrêt ou une diminution de la dose du sulfamide hypoglycémiant doit être envisagée.

Remplacement d'une insuline basale administrée quotidiennement ou d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 administré quotidiennement

Lors du remplacement d'une insuline basale administrée quotidiennement ou d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 administré quotidiennement, le traitement par Kyinsu doit être instauré le lendemain de la dernière dose administrée du précédent schéma thérapeutique quotidien (voir rubrique 4.4).

Lors du passage à Kyinsu après une insuline basale administrée quotidiennement, des ajustements des autres médicaments antidiabétiques peuvent être envisagés. La glycémie doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4).

Remplacement d'une insuline basale à administration hebdomadaire

Il n'existe aucune expérience du passage d'une insuline basale hebdomadaire à Kyinsu. Lors du remplacement d'une insuline basale hebdomadaire, le moment d'instauration du traitement par Kyinsu doit être basé sur la glycémie plasmatique à jeun de chaque patient, mesurée après la dernière dose d'insuline basale administrée une fois par semaine.

Remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 administré une fois par semaine

Lors du remplacement d'un agoniste des récepteurs du GLP-1 administré une fois par semaine, le traitement par Kyinsu doit être instauré une semaine après la dernière dose administrée du précédent traitement hebdomadaire par agoniste des récepteurs du GLP-1.

Titration de dose

Kyinsu doit être dosé en fonction des besoins individuels du patient.

Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par un ajustement de dose une fois par semaine en fonction de la glycémie à jeun (voir rubrique 5.1).

L'ajustement de dose doit être effectué sur la base de la glycémie plasmatique à jeun auto-surveillée le jour de la titration et les deux jours précédents.

Oubli de dose

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible. Si moins de 3 jours se sont écoulés depuis la dose oubliée, le patient peut reprendre son schéma de dose initiale une fois par semaine.

Si plus de 3 jours se sont écoulés, la dose oubliée doit être administrée dès que possible. Le schéma de dose hebdomadaire sera alors décalé sur le jour de la semaine où la dose oubliée a été administrée. Si le jour initial de l'administration hebdomadaire doit être maintenu, l'intervalle entre les doses suivantes peut être prolongé successivement jusqu'à retrouver finalement le même jour d'administration.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire pour les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). Chez les patients insuffisants rénaux, une surveillance plus fréquente de la glycémie est recommandée.

Compte tenu des données limitées relatives au mono-composant sémaglutide, Kyinsu n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale de stade terminal (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Chez les patients insuffisants hépatiques, une surveillance plus fréquente de la glycémie est recommandée.

L'expérience relative à l'utilisation de Kyinsu chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. Il convient d'être prudent lors du traitement de ces patients par Kyinsu.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Kyinsu chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

Voie sous-cutanée uniquement.

Kyinsu ne doit pas être administré par voie intraveineuse, car cela pourrait entraîner une hypoglycémie sévère.

Kyinsu ne doit pas être administré par voie intramusculaire, car cela peut modifier l'absorption.

Kyinsu ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline.

Kyinsu ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli et transféré dans une seringue (voir rubrique 4.4).

Kyinsu est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse, le haut du bras ou la paroi abdominale. Une rotation des sites d'injection devra toujours être effectuée au sein d'une même zone afin de diminuer le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles du stylo augmente le risque d'obstruction des aiguilles, ce qui peut entraîner un sous-dosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation à la fin de la notice (voir rubrique 6.6).

Kyinsu est disponible dans un stylo prérempli.

Le compteur de doses indique le nombre de doses unitaires de Kyinsu à injecter.

Aucun recalculation de dose n'est nécessaire.

Les stylos préremplis de Kyinsu peuvent administrer les doses suivantes :

- Le stylo prérempli de 0,43 ml délivre 10 à 300 doses unitaires en une seule injection par paliers de 10 doses unitaires.
- Le stylo prérempli de 1 ml délivre 10 à 350 doses unitaires en une seule injection par paliers de 10 doses unitaires.
- Le stylo prérempli de 1,5 ml délivre 10 à 350 doses unitaires en une seule injection par paliers de 10 doses unitaires.

Pour les instructions plus détaillées avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Généralités

Kyinsu ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un diabète de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique.

Il n'existe aucune expérience thérapeutique chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque congestive de classe IV selon la New York Heart Association (NYHA).

Hypoglycémie

Une hypoglycémie peut survenir si la dose de Kyinsu est supérieure à la dose requise (voir rubriques 4.5, 4.8 et 4.9).

L'omission d'un repas ou un exercice physique important non prévu peut entraîner une hypoglycémie.

L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou permanente des fonctions cérébrales, voire le décès.

Les symptômes de l'hypoglycémie surviennent habituellement de manière soudaine. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur cutanées, fatigue, nervosité ou tremblement, anxiété, asthénie ou faiblesse inhabituelles, confusion, difficulté de concentration, somnolence, sensation de faim excessive, troubles visuels, céphalées, nausées et palpitations.

Les patients dont le contrôle glycémique est nettement amélioré (par exemple, dans le cadre d'un traitement intensifié) peuvent voir leurs signes précurseurs habituels d'hypoglycémie changer et doivent être avertis de cette éventualité. Les signes précurseurs habituels de l'hypoglycémie peuvent disparaître chez les patients présentant un diabète ancien.

Les facteurs augmentant la sensibilité à l'hypoglycémie exigent une surveillance particulièrement étroite. Ceux-ci comprennent le changement de l'activité physique, le changement de régime alimentaire ou les repas manqués, la consommation d'alcool, le traitement concomitant avec certains autres médicaments (voir rubrique 4.5), la maladie, l'amélioration de la sensibilité à l'insuline (par ex. par l'élimination des facteurs de stress ou la variation du poids), le changement du site d'injection et certaines affections endocriniennes non compensées.

L'effet prolongé des insulines basales pourrait retarder le rétablissement après une hypoglycémie. En cas de survenue d'un épisode hypoglycémique, il est recommandé au patient de mesurer étroitement sa glycémie jusqu'au rétablissement.

Effets indésirables gastro-intestinaux

L'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 tel que le sémaglutide, un mono-composant de Kyinsu, peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux (voir rubrique 4.8). Cela doit être pris en compte lors du traitement des patients présentant une altération de la fonction rénale, car les nausées, les vomissements et la diarrhée peuvent entraîner une déshydratation susceptible de détériorer la fonction rénale. Les patients doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation lié aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

Pneumopathie d'inhalation en association avec une anesthésie générale ou une sédation profonde

Des cas de pneumopathies d'inhalation ont été signalés chez des patients recevant des agonistes des récepteurs du GLP-1 subissant une anesthésie générale ou une sédation profonde. Par conséquent, le risque accru de contenu gastrique résiduel en raison du retard de vidange gastrique (voir rubrique 4.8) doit être pris en considération avant de réaliser des procédures impliquant une anesthésie générale ou une sédation profonde.

Hyperglycémie

L'incidence des événements hyperglycémiques a augmenté pour Kyinsu par rapport à l'insuline glarginne associée à l'insuline asparte (4,1 % contre 1,2 %) et à l'insuline icodécar (4,2 % contre 2,6 %), respectivement. Pour Kyinsu, la plupart des événements hyperglycémiques ont été rapportés au cours des 12 premières semaines de traitement. Chez les patients qui avaient été préalablement traités par des doses quotidiennes d'insuline basale plus élevées avant l'étude (≥ 40 U) et qui avaient une hémoglobine glyquée A_{1c} (HbA_{1c}) plus élevée ($\geq 8,5$ %) à l'inclusion, la glycémie plasmatique à jeun a augmenté jusqu'à 3 mmol/l dans les deux premières semaines suivant l'instauration de Kyinsu ; ces valeurs ont ensuite commencé à diminuer, revenant aux valeurs à l'inclusion aux semaines 7-9, puis ont atteint l'objectif glycémique ($< 7,2$ mmol/l) aux semaines 14-17. Lors de l'instauration du traitement, la valeur de la glycémie du patient doit être étroitement surveillée. Les augmentations initiales de la glycémie plasmatique à jeun disparaîtront après une titration continue (voir rubrique 4.2).

Une posologie inadaptée et/ou l'arrêt des médicaments antidiabétiques peuvent entraîner une hyperglycémie et potentiellement une acidocétose diabétique. De plus, les maladies concomitantes, en particulier les infections, peuvent entraîner une hyperglycémie et, de ce fait, augmenter les besoins en traitement antidiabétique.

En général, les premiers symptômes d'hyperglycémie apparaissent progressivement sur une période de quelques heures ou de quelques jours. Ils comprennent : soif, envie plus fréquente d'uriner, nausées, vomissements, somnolence, sécheresse et rougeur cutanées, sécheresse buccale, perte d'appétit ou haleine sentant l'acétone. Non traités, les épisodes hyperglycémiques pourraient à terme conduire à une acidocétose diabétique, potentiellement létale. L'administration d'une insuline d'action rapide doit être envisagée dans les situations d'hyperglycémie sévère.

Pancréatite aiguë

Des cas de pancréatite aiguë ont été observés lors de l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1, y compris le sémaglutide (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, Kyinsu devra être arrêté ; si la pancréatite est confirmée, Kyinsu ne devra pas être réadmis. Il convient d'être prudent lors du traitement des patients présentant des antécédents de pancréatite.

Rétinopathie diabétique

Un risque accru de complications liées à la rétinopathie diabétique a précédemment été observé chez les patients souffrant de rétinopathie diabétique et traités par insuline et sémaglutide. Les patients présentant des antécédents médicaux de rétinopathie diabétique doivent donc faire l'objet d'une surveillance étroite et doivent être traités selon les recommandations cliniques. Une amélioration rapide du contrôle glycémique a été associée à une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique (voir rubrique 4.8), cependant d'autres mécanismes ne peuvent pas être exclus. Il n'existe aucune expérience avec Kyinsu chez les patients atteints de rétinopathie diabétique non contrôlée et potentiellement instable ou de maculopathie, et Kyinsu n'est donc pas recommandé chez ces patients.

Pour les patients sans rétinopathie diabétique à l'inclusion, voir rubrique 4.8.

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions allergiques immédiates, soit à l'insuline icodex, soit au sémaglutide, peuvent potentiellement mettre en jeu le pronostic vital.

Dans les études cliniques de Kyinsu, des réactions d'hypersensibilité ont été rapportées chez des patients traités par Kyinsu (voir rubrique 4.8).

Lipodystrophie et amyloïdose cutanée (réactions au site d'injection)

Les patients doivent avoir pour instruction de réaliser une rotation continue du site d'injection afin de réduire le risque de développer une lipodystrophie et une amyloïdose cutanée (voir rubrique 4.8). Il existe un risque potentiel d'absorption retardée de l'insuline et d'aggravation du contrôle de la glycémie suite à des injections d'insuline au niveau des sites présentant ces réactions. Il a été rapporté qu'un changement soudain du site d'injection vers une zone non affectée entraîne une hypoglycémie. La surveillance de la glycémie est recommandée après un changement du site d'injection d'une zone affectée vers une zone non affectée, et un ajustement de la dose des médicaments antidiabétiques peut être envisagé.

Association de la pioglitazone et des insulines

Des cas d'insuffisance cardiaque ont été rapportés lorsque la pioglitazone était utilisée en association avec de l'insuline, en particulier chez les patients présentant des facteurs de risque de survenue d'une insuffisance cardiaque congestive. Cela doit être pris en compte si un traitement associant la pioglitazone et Kyinsu est envisagé. Si une telle association est instaurée, il sera nécessaire de surveiller chez ces patients la survenue de signes et de symptômes d'insuffisance cardiaque congestive, de prise de poids et d'œdème. La pioglitazone devra être arrêtée si une aggravation des symptômes d'insuffisance cardiaque survient.

Prévention des erreurs médicamenteuses

Les patients doivent avoir pour consigne de toujours vérifier l'étiquette du stylo prérempli avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre Kyinsu et les autres médicaments antidiabétiques injectables.

Les patients doivent contrôler visuellement le nombre d'unités sélectionnées sur le compteur de dose du stylo prérempli. Les patients aveugles ou malvoyants doivent avoir pour consigne de toujours demander l'assistance d'une autre personne ayant une bonne vue et formée à l'utilisation du stylo prérempli.

Afin d'éviter les erreurs de dose et un éventuel surdosage, les patients et les professionnels de santé ne doivent jamais utiliser une seringue pour prélever le médicament de la cartouche du stylo prérempli.

En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation à la fin de la notice.

Remplacement d'un autre traitement injectable du diabète par Kyinsu une fois par semaine

Lors du remplacement d'un autre antidiabétique injectable, des erreurs médicamenteuses peuvent se produire sous forme de surdosage ou d'erreurs de dosage, par exemple. Ces erreurs peuvent entraîner une hypoglycémie, une hyperglycémie ou des effets indésirables gastro-intestinaux. Il doit être indiqué aux patients qui effectuent le remplacement d'un antidiabétique injectable à administration quotidienne ou d'un autre antidiabétique injectable à administration hebdomadaire de s'assurer qu'ils injectent la dose adéquate prescrite une fois par semaine. Les patients qui ne sont pas sûrs de la dose correcte doivent recevoir pour consigne de consulter leur professionnel de santé afin d'obtenir des recommandations supplémentaires.

Immunogénicité

L'administration de Kyinsu peut induire la formation d'anticorps dirigés contre l'insuline icodécan et/ou le sémaglutide. Dans de rares cas, la présence de ces anticorps peut nécessiter un ajustement de la dose de Kyinsu afin de corriger une tendance à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie (voir rubriques 5.1 et 5.2).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique sur les interactions potentielles avec des médicaments, des aliments ou de l'alcool n'a été réalisée pour Kyinsu. Les interactions avec d'autres médicaments, identifiées lors de l'utilisation des mono-composants insuline icodécan et sémaglutide, sont présentées ci-dessous.

Insuline icodécan

Un certain nombre de médicaments sont connus pour interagir avec le métabolisme du glucose.

Substances susceptibles de réduire les besoins en insuline

Antidiabétiques, agonistes des récepteurs du GLP-1, sulfamides hypoglycémiant, inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), bêtabloquants, inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), salicylés, stéroïdes anabolisants et sulfonamides.

Substances susceptibles d'augmenter les besoins en insuline

Contraceptifs oraux, thiazidiques, glucocorticoïdes, hormones thyroïdiennes, sympathomimétiques, hormone de croissance et danazol.

L'octréotide/le lanréotide peuvent accroître ou réduire les besoins en insuline.

L'alcool peut intensifier ou réduire l'effet hypoglycémiant de l'insuline.

Les bêtabloquants peuvent masquer les symptômes de l'hypoglycémie.

Sémaglutide

Le sémaglutide peut retarder la vidange gastrique et pourrait potentiellement influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. L'effet potentiel du sémaglutide

sur l'absorption des médicaments co-administrés par voie orale a été étudié pour une exposition à 1 mg de sémaglutide à l'état d'équilibre.

Aucune interaction médicamenteuse cliniquement pertinente avec le sémaglutide n'a été observée sur la base des médicaments évalués (warfarine et autres dérivés de la coumarine, paracétamol, contraceptifs oraux, atorvastatine, digoxine et metformine). Par conséquent, aucun ajustement de dose n'est nécessaire lorsque ces médicaments sont administrés en concomitance avec le sémaglutide.

- Warfarine et autres dérivés de la coumarine : lors de l'instauration du traitement par sémaglutide chez des patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est recommandé de surveiller fréquemment l'INR (International Normalized Ratio). Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale ou la C_{max} de la R- et S-warfarine après une dose unique de warfarine (25 mg), et les effets pharmacodynamiques de la warfarine tels que mesurés par l'INR n'ont pas été affectés de manière cliniquement significative. Cependant, des cas de diminution de l'INR ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'acénocoumarol et de sémaglutide.
- Paracétamol : le sémaglutide retarde la vidange gastrique tel que démontré par la pharmacocinétique du paracétamol pendant un repas test standard. L' $ASC_{0-60\text{ min}}$ et la C_{max} du paracétamol ont baissé de 27 % et 23 % respectivement, après une utilisation concomitante de 1 mg de sémaglutide. L'exposition totale au paracétamol ($ASC_{0-5\text{ h}}$) n'a pas été affectée. Aucun effet cliniquement pertinent sur le paracétamol n'a été observé avec le sémaglutide. Aucun ajustement de dose de paracétamol n'est nécessaire en cas d'association au sémaglutide.
- Contraceptifs oraux : le sémaglutide ne devrait pas réduire l'effet des contraceptifs oraux, car le sémaglutide ne modifie pas de manière cliniquement significative l'exposition totale à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel en cas d'administration concomitante d'un contraceptif oral combiné (0,03 mg d'éthinylestradiol/0,15 mg de lévonorgestrel) avec le sémaglutide. L'exposition à l'éthinylestradiol n'a pas été affectée ; une augmentation de 20 % de l'exposition au lévonorgestrel à l'état d'équilibre a été observée. La C_{max} n'a été affectée pour aucun des composés.
- Atorvastatine : le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale à l'atorvastatine après administration d'une dose unique d'atorvastatine (40 mg). La C_{max} de l'atorvastatine a diminué de 38 %. Cette baisse n'a pas été considérée comme cliniquement significative.
- Digoxine : le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale ou la C_{max} de la digoxine après administration d'une dose unique de digoxine (0,5 mg).
- Metformine : le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale ou la C_{max} de la metformine après administration de 500 mg deux fois par jour pendant 3,5 jours.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Aucune information n'est disponible sur la fertilité, la grossesse et l'allaitement pour Kyinsu. Les mises en garde et précautions identifiées pour les mono-composants sont présentées ci-dessous.

Femmes en âge de procréer

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 2 mois après l'arrêt du traitement par Kyinsu.

Grossesse

Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de l'insuline icodec chez la femme enceinte. Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline icodec n'ont pas révélé d'effet concernant l'embryotoxicité et la tératogénicité.

Il existe des données limitées sur l'utilisation du sémaglutide chez la femme enceinte. Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec le sémaglutide ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, compte tenu des résultats chez l'animal pour le sémaglutide et de l'expérience clinique limitée, Kyinsu ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement par Kyinsu doit être interrompu. Kyinsu doit être arrêté au moins 2 mois avant un projet de grossesse en raison de sa longue demi-vie (voir rubrique 5.2).

Allaitement

On ne sait pas si l'insuline icodécanate est excrétée dans le lait maternel. Les données pharmacodynamiques/toxicologiques disponibles chez les rats ont montré une excréption de l'insuline icodécanate dans le lait. Un risque pour les nouveau-nés/nourrissons ne peut être exclu.

Le sémaglutide a été excrété dans le lait de rats allaitantes. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu.

Par conséquent, compte tenu des résultats observés chez les rats allaitantes pour les mono-composants, Kyinsu ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité

L'effet de l'insuline icodécanate sur la fertilité humaine est inconnu. Les études de reproduction effectuées chez l'animal avec l'insuline icodécanate n'ont pas révélé d'effets indésirables sur la fertilité.

L'effet du sémaglutide sur la fertilité humaine est inconnu. Le sémaglutide n'a pas affecté la fertilité des rats mâles. Chez les rats femelles, une prolongation de la durée de l'œstrus et une faible baisse du nombre d'ovulations ont été observées à des doses associées à une réduction du poids maternel (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Kyinsu n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

La capacité du patient à se concentrer et à réagir peuvent être diminuées en raison d'une hypoglycémie ou d'une hyperglycémie ou, par exemple, en raison d'une déficience visuelle. Ceci pourrait constituer un risque dans les situations où ces facultés sont indispensables (par ex., la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines).

Les patients doivent être informés des précautions à prendre afin d'éviter toute hypoglycémie pendant la conduite de véhicules. Ceci est particulièrement important chez ceux qui ont une perception réduite ou absente des signes précurseurs de l'hypoglycémie ou qui sont sujets à de fréquents épisodes hypoglycémiques. Dans de telles circonstances, l'aptitude à conduire des véhicules doit être réévaluée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité d'emploi

Dans l'ensemble, le profil de sécurité d'emploi de l'insuline icodécanate/sémaglutide est cohérent avec celui des mono-composants. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés lors du traitement avec l'insuline icodécanate/sémaglutide sont l'hypoglycémie et les effets indésirables gastro-intestinaux, y

compris les nausées (20,1 %) et la diarrhée (13,8 %) (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le programme de développement clinique de l'insuline icodécan/sémaglutide incluait 1 325 patients traités par l'insuline icodécan/sémaglutide provenant d'essais cliniques de phase 3a d'une durée de 52 semaines chacune.

Les effets indésirables associés à l'insuline icodécan/sémaglutide issus des essais cliniques sont présentés sous forme de tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont codés selon les termes préconisés (TP) dans la classe de systèmes d'organes (CSO) MedDRA et sont présentés par fréquence sur la base des études cliniques de phase 3a. La fréquence des effets indésirables est exprimée selon les catégories suivantes : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100, < 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000, < 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$) ; très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité ¹		Réaction anaphylactique ⁷	
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hypoglycémie	Diminution de l'appétit			
Affections du système nerveux		Maux de tête Vertiges	Dysgueusie		
Affections oculaires		Complications de la rétinopathie diabétique ²			
Affections cardiaques		Augmentation de la fréquence cardiaque ³			
Affections gastro-intestinales	Nausées Diarrhées	Vomissements Douleurs abdominales ⁴ Distension abdominale Constipation Dyspepsie Gastrite Reflux gastro-œsophagien (RGO) Éructations Flatulences	Pancréatite aiguë Retard de la vidange gastrique ⁷		Occlusion intestinale ⁸
Affections hépatobiliaires			Lithiase biliaire		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané				Lipodystrophie Amyloïdose cutanée	Angioédème ⁸

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Fatigue	Réaction au site d'injection ⁵ Œdème périphérique ⁶		
Investigations		Lipase augmentée ⁷ Amylase augmentée ⁷			

¹Terme groupé englobant les effets indésirables liés aux réactions d'hypersensibilité, tels que l'éruption cutanée.

²Terme groupé englobant les effets indésirables liés à la rétinopathie diabétique.

³Terme groupé englobant les effets indésirables liés à l'augmentation de la fréquence cardiaque.

⁴Terme groupé englobant les effets indésirables liés aux douleurs abdominales.

⁵Terme groupé englobant les effets indésirables liés aux réactions au site d'injection.

⁶Terme groupé englobant les effets indésirables liés à l'œdème périphérique.

⁷Effets indésirables observés dans les études de phase 3a avec une monothérapie de sémaglutide sous-cutané.

⁸Issus des rapports d'effets indésirables post-commercialisation concernant la monothérapie de sémaglutide sous-cutané.

Description de certains effets indésirables

Hypoglycémie

Dans les essais cliniques de phase 3a portant sur l'insuline icodécan/sémaglutide, l'hypoglycémie sévère était définie comme une hypoglycémie associée à des troubles cognitifs sévères nécessitant une aide extérieure pour la récupération. L'hypoglycémie cliniquement significative était définie comme une valeur de glycémie plasmatique inférieure à 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

Chez les patients atteints de diabète de type 2 précédemment traités par insuline basale, la proportion de patients rapportant des épisodes hypoglycémiques sévères ou cliniquement significatifs était de 7,1 % vs 20,8 % (insuline icodécan/sémaglutide vs insuline icodécan) et de 10,0 % vs 58,5 % (insuline icodécan/sémaglutide vs schéma insulinique basal-bolus). Chez les patients atteints de diabète de type 2 précédemment traités par des agonistes des récepteurs du GLP-1, la proportion de patients rapportant des épisodes hypoglycémiques sévères ou cliniquement significatifs était de 3,5 % vs 3,8 % (insuline icodécan/sémaglutide vs sémaglutide sous-cutané).

Chez les patients atteints de diabète de type 2 précédemment traités par insuline basale, le taux estimé d'épisodes hypoglycémiques sévères ou cliniquement significatifs par patient-année d'exposition (PAE) était de 0,153 vs 0,68 (insuline icodécan/sémaglutide vs insuline icodécan) et de 0,257 vs 2,18 (insuline icodécan/sémaglutide vs schéma insulinique basal-bolus). Chez les patients atteints de diabète de type 2 précédemment traités par des agonistes des récepteurs du GLP-1, le taux estimé d'épisodes hypoglycémiques sévères ou cliniquement significatifs par PAE était de 0,04 vs 0,033 (insuline icodécan/sémaglutide vs sémaglutide sous-cutané).

Effets indésirables gastro-intestinaux

Dans les essais cliniques de phase 3a, des nausées sont survenues chez 20,1 %, une diarrhée chez 13,8 % et des vomissements chez 9,1 % des patients traités par l'insuline icodécan/sémaglutide.

Chez les patients précédemment traités par des agonistes des récepteurs du GLP-1, la proportion de patients rapportant des nausées était de 11,7 % avec l'insuline icodécan/sémaglutide vs 11,5 % avec le

sémaglutide sous-cutané ; cette proportion était de 11,1 % vs 12,4 % pour la diarrhée et de 5,3 % vs 6,5 % pour les vomissements, respectivement. Chez les patients atteints de diabète de type 2 précédemment traités par insuline basale, la proportion de patients rapportant des nausées était de 23,8 % avec l'insuline icodécan/sémaglutide vs 3,9 % avec l'insuline icodécan ; cette proportion était de 15,8 % vs 7,3 % pour la diarrhée et de 10,6 % vs 2,6 % pour les vomissements, respectivement. La proportion de patients rapportant des nausées était de 21,8 % avec l'insuline icodécan/sémaglutide vs 2,4 % avec un schéma insulinique basal-bolus ; cette proportion était de 12,6 % vs 5,5 % pour la diarrhée et de 10,0 % vs 2,7 % pour les vomissements, respectivement.

La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée, avec une durée médiane de 2 à 4 jours, et leur survenue a diminué au fil du temps. Les effets indésirables ont entraîné un arrêt du traitement chez 2,5 % des patients, des interruptions chez 1,7 % des patients et une réduction de la dose chez 4,2 % des patients.

Complications de la rétinopathie diabétique

Un essai clinique sur 2 ans a étudié 3 297 patients atteints de diabète de type 2, présentant un haut risque cardiovasculaire, un diabète de longue durée et une glycémie insuffisamment contrôlée et traités avec du sémaglutide administré par voie sous-cutanée. Lors de cet essai, des événements de complications de la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication se sont produits chez plus de patients traités par sémaglutide sous-cutané (3,0 %) comparé à ceux recevant un placebo (1,8 %). Ces événements ont été observés chez les patients atteints de rétinopathie diabétique traités par insuline. La différence entre les traitements est apparue tôt et a persisté pendant toute l'étude.

Dans les essais de phase 3a conduits avec l'insuline icodécan/sémaglutide d'une durée de traitement de 52 semaines impliquant 2 637 patients atteints de diabète de type 2 de longue durée, des événements indésirables liés à la rétinopathie diabétique ont été rapportés chez 9,3 % des participants traités par de l'insuline icodécan/sémaglutide et 8,1 % des participants traités par des comparateurs. Chez les participants sans rétinopathie diabétique à l'inclusion, des événements de rétinopathie diabétique à la semaine 52 ont été observés chez 5,2 % des participants dans le groupe insuline icodécan/sémaglutide et 3,8 % des participants dans le groupe comparateur. La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée, sans signes/symptômes, et ont été détectés à la fin de l'examen oculaire de l'étude.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Une lipodystrophie (notamment la lipohypertrophie, la lipoatrophie) et l'amyloïdose cutanée peuvent survenir au niveau du site d'injection et retarder l'absorption locale de l'insuline. Une rotation continue des sites d'injection au sein d'une zone donnée peut aider à diminuer ou prévenir ces réactions (voir la rubrique 4.4).

Augmentation de la fréquence cardiaque

Une augmentation de la fréquence cardiaque a été observée avec les agonistes des récepteurs du GLP-1. Dans la population naïve de sémaglutide dans deux des essais de phase 3a, les variations moyennes estimées du pouls avec l'insuline icodécan/sémaglutide étaient de 1,59 bpm vs -0,12 bpm (insuline icodécan/sémaglutide vs insuline icodécan) respectivement, et de 1,11 bpm vs 0,67 bpm (insuline icodécan/sémaglutide vs schéma insulinique basal-bolus). L'essai de phase 3a comparant l'insuline icodécan/sémaglutide au sémaglutide a montré une variation moyenne estimée du pouls de -1,11 bpm pour l'insuline icodécan/sémaglutide et de -0,40 bpm pour le sémaglutide.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Une hypoglycémie et des effets indésirables gastro-intestinaux peuvent se développer si un patient reçoit plus de Kyinsu que nécessaire.

L'hypoglycémie peut se développer par étapes successives :

- Les épisodes d'hypoglycémie légère peuvent être traités par administration orale de glucose ou d'autres aliments sucrés. On conseille donc aux patients d'avoir toujours sur eux des aliments contenant du sucre.
- Les épisodes d'hypoglycémie sévère, au cours desquels le patient n'est pas en mesure de se traiter lui-même, peuvent être traités par administration intramusculaire, sous-cutanée ou intranasale de glucagon par une personne formée à cet effet, ou par administration intraveineuse de glucose par un professionnel de santé. Si le patient ne répond pas au glucagon dans un délai de 10 à 15 minutes, du glucose devra être administré par voie intraveineuse. Dès que le patient a repris connaissance, une prise orale de glucides est recommandée afin de prévenir une rechute.

En cas d'effets indésirables gastro-intestinaux, un traitement approprié doit être instauré en fonction des signes et symptômes cliniques du patient. Une période d'observation prolongée ainsi qu'un traitement des symptômes gastro-intestinaux peuvent être nécessaires, compte tenu de la longue demi-vie du sémaglutide d'environ 1 semaine.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments utilisés dans le diabète, insulines et analogues pour injection, à action longue,
Code ATC : A10AE57

Mécanisme d'action

L'insuline icodé/sémaglutide combine deux substances actives avec des mécanismes d'action complémentaires afin d'améliorer le contrôle glycémique : l'insuline icodé, un analogue de l'insuline basale, et le sémaglutide, un agoniste des récepteurs du GLP-1.

Insuline icodé

L'effet hypoglycémiant lent et stable de l'insuline icodé est induit par la liaison à l'albumine ainsi que par la réduction de la liaison aux récepteurs de l'insuline et de la clairance. La demi-vie prolongée de l'insuline icodé témoigne d'un dépôt de celle-ci dans la circulation et dans le compartiment interstitiel, à partir duquel l'insuline icodé est libérée de manière lente et continue et se lie spécifiquement au récepteur de l'insuline. Lorsque l'insuline icodé se lie au récepteur de l'insuline humaine, les effets pharmacologiques générés sont identiques à ceux produits par l'insuline humaine.

L'action principale de l'insuline, dont l'insuline icodé, est de réguler le métabolisme du glucose. L'insuline et ses analogues abaissent la glycémie en activant des récepteurs d'insuline spécifiques afin de stimuler l'absorption du glucose périphérique, en particulier par les muscles squelettiques et la graisse, et d'inhiber la production de glucose par le foie. L'insuline inhibe également la lipolyse et la protéolyse et améliore la synthèse des protéines.

Sémaglutide

Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 présentant 94 % de similarité de séquence avec le GLP-1 humain. Le sémaglutide agit comme un agoniste des récepteurs du GLP-1, qui se lie sélectivement et active le récepteur du GLP-1, la cible du GLP-1 natif.

Le GLP-1 est une hormone physiologique exerçant plusieurs effets sur la régulation du glucose et de l'appétit, ainsi que sur le système cardiovasculaire. Les effets sur le glucose et l'appétit sont spécifiquement médiés via les récepteurs du GLP-1 dans le pancréas et le cerveau.

Le sémaglutide réduit la glycémie de façon glucose-dépendante en stimulant la sécrétion d'insuline et en réduisant la sécrétion de glucagon lorsque la glycémie est élevée. Le mécanisme de réduction de la glycémie entraîne également un léger retard de la vidange gastrique en début de phase postprandiale. Lors d'une hypoglycémie, le sémaglutide diminue la sécrétion d'insuline sans altérer la sécrétion de glucagon.

Le sémaglutide réduit le poids corporel et la masse grasse en diminuant les apports énergétiques, en raison d'une réduction générale de l'appétit. En outre, le sémaglutide réduit la préférence pour les aliments à forte teneur en graisse.

Les récepteurs du GLP-1 sont également exprimés dans le cœur, le système vasculaire, le système immunitaire et les reins. Le mécanisme d'action du sémaglutide est probablement multifactoriel. Les effets indirects sont indiqués par l'effet bénéfique du sémaglutide sur les lipides plasmatiques, la diminution de la tension artérielle systolique et la réduction de l'inflammation dans les études cliniques, mais des effets directs sont probablement également impliqués. Lors d'études réalisées chez l'animal, le sémaglutide atténue le développement de l'athérosclérose en empêchant la progression de la plaque aortique et en réduisant l'inflammation dans la plaque.

Les données cliniques ont montré que le sémaglutide diminuait l'albuminurie chez les patients atteints de maladie rénale.

Effets pharmacodynamiques

Insuline icodécanate/sémaglutide

L'impact de l'association d'insuline icodécanate et de sémaglutide sur la pharmacodynamique de l'insuline icodécanate/sémaglutide n'a pas été étudié dans une étude de pharmacologie clinique.

Efficacité et sécurité cliniques

La sécurité et l'efficacité de l'insuline icodécanate/sémaglutide ont été évaluées dans trois études cliniques multinationales de phase 3, randomisées, contrôlées contre substance active, en groupes parallèles. Dans les trois études cliniques (COMBINE 1-3), l'objectif principal était l'évaluation du contrôle glycémique mesuré par la variation du taux d'HbA_{1c} entre l'inclusion et la semaine 52. Ces études ont été menées auprès de différentes populations de patients atteints de diabète de type 2, définies par leur précédent traitement antidiabétique. Les traitements comparateurs comprenaient l'insuline icodécanate une fois par semaine (COMBINE 1), le sémaglutide 1 mg par voie sous-cutanée (COMBINE 2) et un schéma basal-bolus composé d'insuline glargin 100 unités/ml et d'insuline asparte (COMBINE 3).

Dans toutes les études cliniques de phase 3a, la dose initiale d'insuline icodécanate/sémaglutide était de 40 doses unitaires (correspondant à 40 unités d'insuline icodécanate et 0,114 mg de sémaglutide) et les doses ont été titrées une fois par semaine par +/- 10 doses unitaires conformément à un schéma de titration (voir Tableau 2).

Tableau 2 : Schéma de titration de l'insuline icodécanate/sémaglutide dans les études COMBINE 1-3

Glucose plasmatique à jeun			Ajustement de dose
Valeur à utiliser	mmol/l	mg/dl	Doses unitaires
Glycémie plasmatique à jeun la plus faible	< 4,4	< 80	-10
Moyenne de la glycémie plasmatique à jeun	4,4-7,2	80-130	0
	> 7,2	> 130	+10

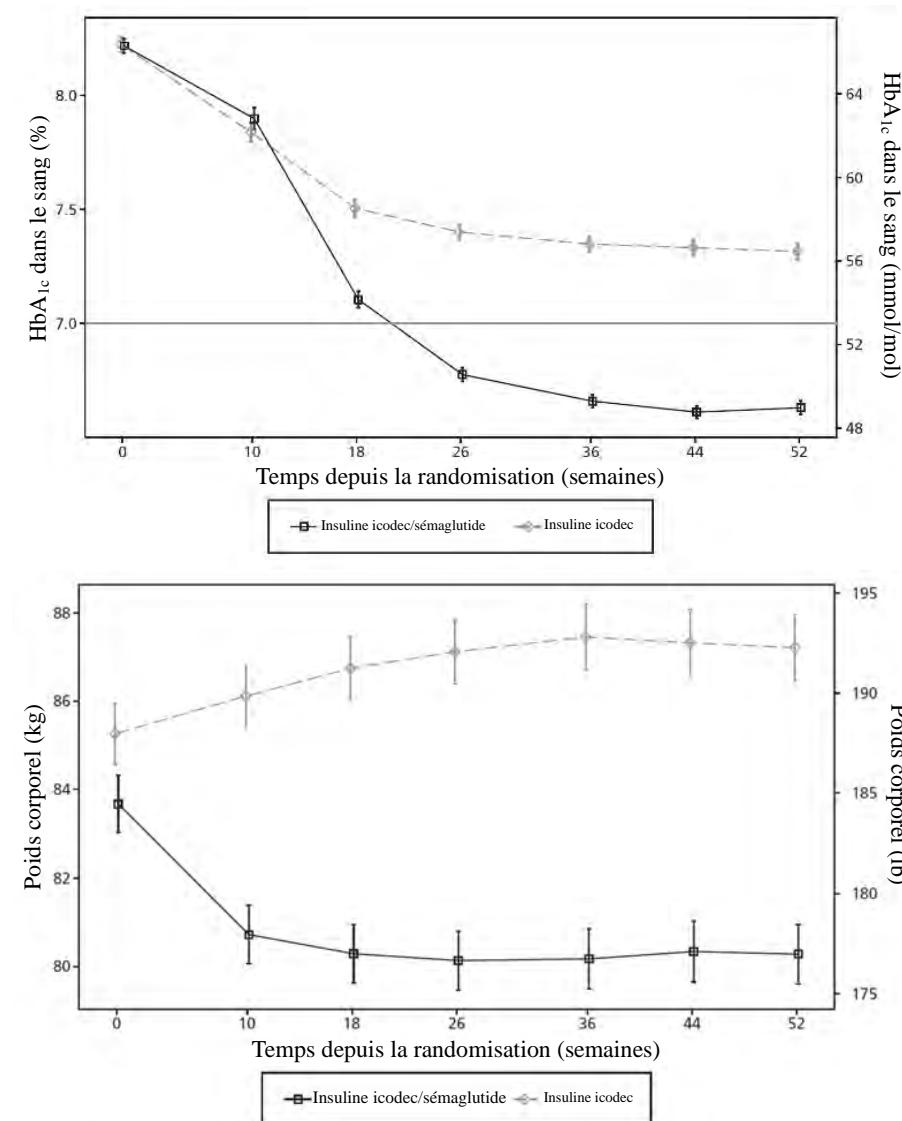
Dans les études cliniques de phase 3, l'ajustement de dose s'appuyait sur la moyenne de trois valeurs de glucose plasmatique auto-surveillé (self-monitored plasma glucose, SMPG) avant le petit-déjeuner mesurées le jour de la titration et les deux jours précédents.

Les études cliniques de phase 3 chez des patients atteints de diabète de type 2 ont permis le maintien du traitement antidiabétique non insulinaire actuel au même niveau de dose, à l'exception des glinides, des sulfamides hypoglycémiants et des inhibiteurs de la DPP-4 qui ont été arrêtés.

Remplacement de l'insuline basale : insuline icodécan/sémaglutide comparée à l'insuline icodécan basale à administration hebdomadaire (Étude 4591 - COMBINE 1)

Une étude clinique randomisée, en ouvert, de 52 semaines a été menée auprès de patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé sous insuline basale, qui ont été randomisés pour recevoir de l'insuline icodécan/sémaglutide ou de l'insuline icodécan, tous avec (93,6 %) ou sans (6,4 %) antidiabétiques oraux. À l'inclusion, les patients présentaient une durée moyenne du diabète de 15,34 ans, une HbA_{1c} moyenne de 8,22 % et un IMC moyen de 29,90 kg/m².

Les principaux résultats de l'étude sont présentés dans la Figure 1 et le Tableau 3.



Moyenne (symbole) ± erreur standard sur la moyenne (barres d'erreur).

Figure 1 Variation moyenne du taux d’HbA_{1c} par semaine de traitement (en haut) et du poids corporel par semaine de traitement (en bas) – COMBINE 1

Tableau 3 Résultats d’une étude clinique en ouvert (52 semaines) comparant l’insuline icodécan/sémaglutide hebdomadaire à l’insuline icodécan hebdomadaire chez des participants atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par insuline basale quotidienne – COMBINE 1

	Insuline icodécan/sémaglutide	Insuline icodécan
N (ensemble d’analyse complet)	646	645
HbA_{1c} (%)		
Inclusion (moyenne)	8,22	8,22
Fin de l’étude*	6,67	7,33
Variation entre l’inclusion et la semaine 52*	-1,55	-0,89
Différence estimée [IC à 95 %]	-0,66 [-0,76 ; -0,57] ^a	
Patients (%) atteignant les valeurs cibles d’HbA_{1c}		
< 7 % sans hypoglycémie de niveau 2 ou 3 et sans prise de poids	55,7	10,2
Rapport de cotes estimé [IC à 95 %]	11,1 [8,22 ; 15,1] ^b	
Glycémie plasmatique à jeun (GPJ) (mmol/l)		
Fin de l’étude*	6,92	7,06
Variation entre l’inclusion et la semaine 52*	-1,68	-1,54
Différence estimée [IC à 95 %]	-0,14 [-0,38 ; 0,10] ^b	
Durée dans l’intervalle 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Semaines 48 à 52*	73,3	61,8
Différence estimée [IC à 95 %]	11,5 [9,35 ; 13,7] ^{b, c}	
Poids corporel (kg)		
Inclusion (moyenne)	83,67	85,26
Variation entre l’inclusion et la semaine 52*	-3,70	1,89
Différence estimée [IC à 95 %]	-5,59 [-6,14 ; -5,04] ^a	
Taux d’épisodes hypoglycémiques par PAE*		
Niveau 2 ou niveau 3 (% de patients*)	7,1	20,8
Taux d’hypoglycémies	0,153	0,68
Rapport de taux estimé [IC à 95 %]	0,22 [0,14 ; 0,36] ^a	
Dose d’insuline basale hebdomadaire (U)		
Semaines 50-52 (moyenne)*	182	355
Différence estimée [IC à 95 %]	-172 [-190 ; -155] ^b	

PAE : années-patients d’exposition

* Moyenne des moindres carrés (MC)

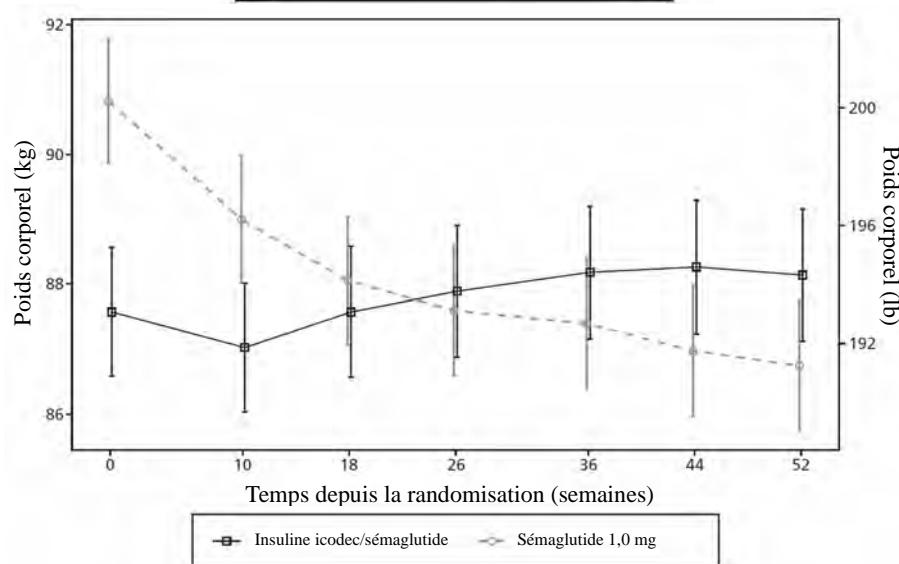
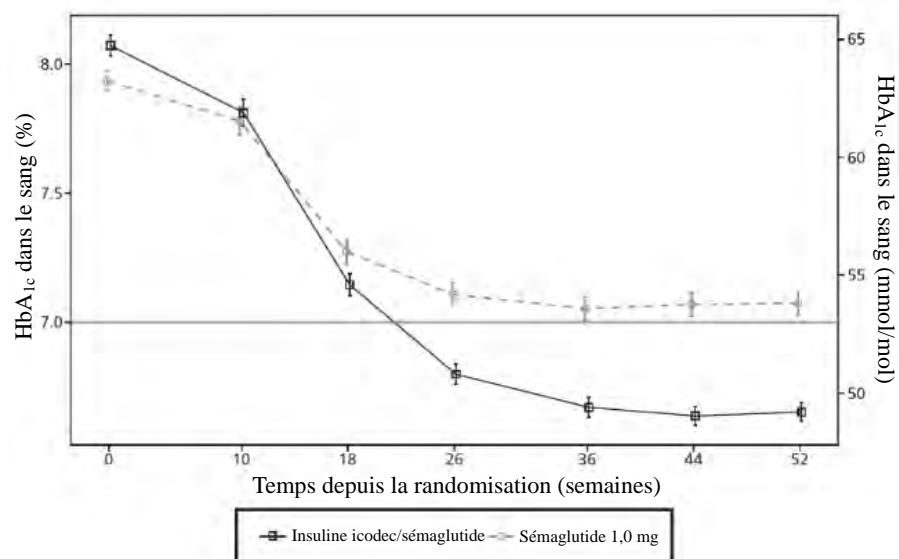
^a Contrôlé pour la multiplicité.

^b Non contrôlé pour la multiplicité.

^c 11,5 % correspond à environ 166 minutes de plus passées dans l’intervalle par jour.

Remplacement d’un agoniste des récepteurs du GLP-1 : insuline icodécan/sémaglutide par rapport à un agoniste des récepteurs du GLP-1 (Étude 4 592 - COMBINE 2)

Dans une étude clinique randomisée en ouvert de 52 semaines, la sécurité d’emploi et l’efficacité de l’insuline icodécan/sémaglutide ont été comparées au sémaglutide administré une fois par semaine chez des patients atteints de diabète de type 2 dont le contrôle glycémique était insuffisant sous agoniste des récepteurs du GLP-1. L’étude a évalué l’efficacité des deux traitements avec (95,6 %) ou sans (4,4 %) antidiabétiques oraux. À l’entrée dans l’étude, les patients présentaient une durée moyenne du diabète de 12,64 ans, une HbA_{1c} moyenne de 8,0 % et un IMC moyen de 31,11 kg/m².



Moyenne (symbole) \pm erreur standard sur la moyenne (barres d'erreur).

Figure 2 Variation moyenne de l'HbA_{1c} par semaine de traitement (en haut) et du poids corporel par semaine de traitement (en bas) – COMBINE 2

Tableau 4 Résultats d'une étude clinique en ouvert (52 semaines) comparant l'insuline icodécan/sémaglutide hebdomadaire avec le sémaglutide hebdomadaire chez des participants atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par un agoniste des récepteurs du GLP-1 – COMBINE 2

	Insuline icodécan/sémaglutide	Sémaglutide 1 mg
N (ensemble d'analyse complet)	342	341
HbA_{1c} (%)		
Inclusion (moyenne)	8,07	7,93
Fin de l'étude*	6,65	7,10
Variation entre l'inclusion et la semaine 52*	-1,35	-0,90
Différence estimée [IC à 95 %]		-0,44 [-0,56 ; -0,33] ^a
Patients (%) atteignant les valeurs cibles d'HbA_{1c}		

	Insuline icodec/sémaglutide	Sémaglutide 1 mg
< 7 % sans hypoglycémie de niveau 2 ou 3 et sans prise de poids à la semaine 52*	30,2	40,5
Rapport de cotes estimé [IC à 95 %]		0,64 [0,46 ; 0,88] ^b
Glycémie plasmatique à jeun (GPJ) (mmol/l)		
Fin de l'étude*	6,98	8,05
Variation par rapport à l'inclusion*	-2,48	-1,41
Différence estimée [IC à 95 %]		-1,07 [-1,37 ; -0,76] ^b
Poids corporel (kg)		
Inclusion (moyenne)	87,58	90,82
Variation entre l'inclusion et la semaine 52*	0,84	-3,70
Différence estimée [IC à 95 %]		4,54 [3,84 ; 5,23] ^b
Taux d'épisodes hypoglycémiques par PAE*		
Niveau 2 ou niveau 3 (% de patients*)	3,5	3,8
Taux d'hypoglycémies	0,0399	0,0334
Rapport de taux estimé [IC à 95 %]		1,20 [0,53 ; 2,69] ^b

PAE : années-patients d'exposition.

* Moyenne des moindres carrés (MC)

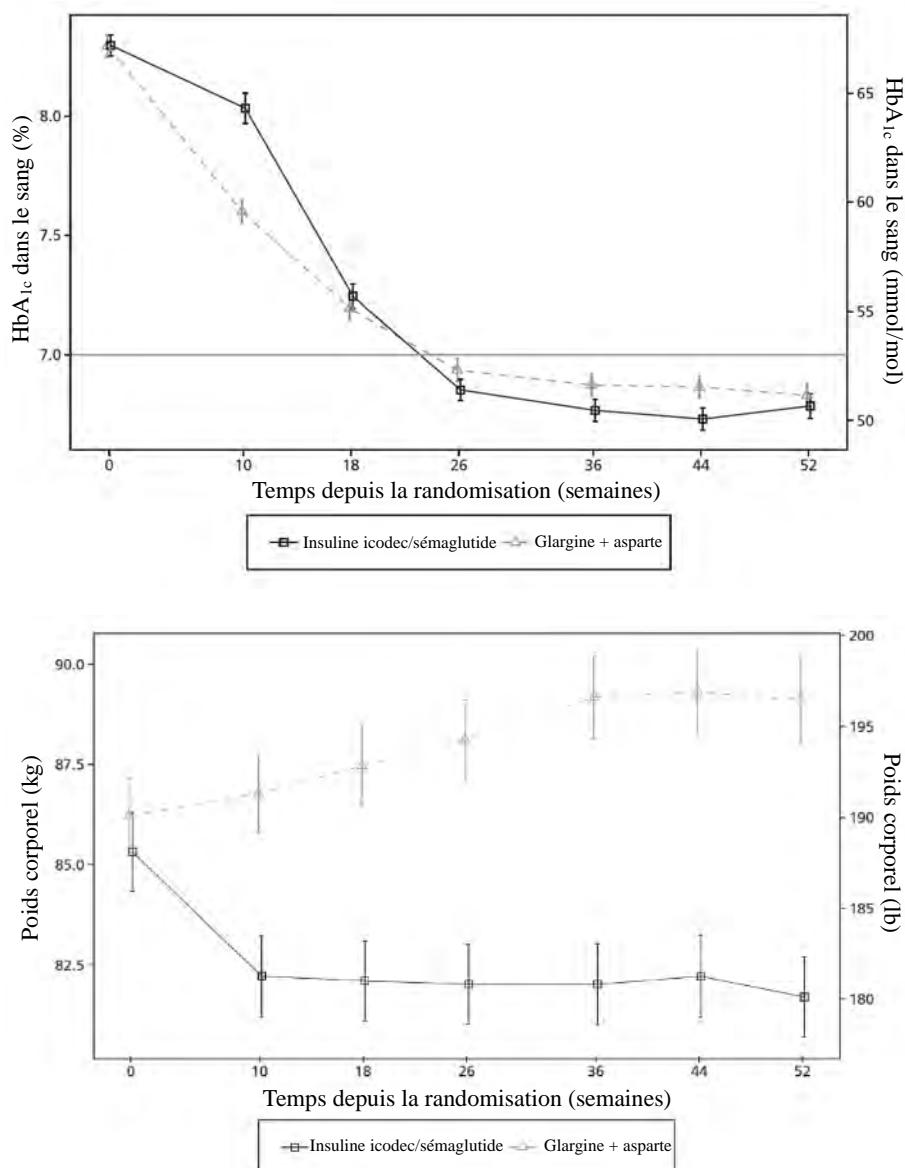
^a Contrôlé pour la multiplicité.

^b Non contrôlé pour la multiplicité.

Remplacement d'un schéma d'insuline, y compris l'insuline basale : insuline icodec/sémaglutide par rapport à un schéma basal-bolus (Étude 4593 - COMBINE 3)

Une étude clinique randomisée en ouvert de 52 semaines a été menée auprès de patients atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé sous insuline basale, qui ont été randomisés pour recevoir un schéma d'insuline icodec/sémaglutide ou d'insuline basale-bolus, tous avec (95,3 %) ou sans (4,7 %) antidiabétiques oraux. Le schéma insulinaire basal-bolus consistait en une insuline basale quotidienne (insuline glargin 100 unités/ml) en association avec une insuline bolus (insuline asparte). À l'inclusion, les patients présentaient une durée moyenne du diabète de 14,42 ans, une HbA_{1c} moyenne de 8,30 % et un IMC moyen de 30,39 kg/m².

Les principaux résultats de l'étude sont présentés dans la Figure 3 et le Tableau 5.



Moyenne (symbole) \pm erreur standard sur la moyenne (barres d'erreur).

Figure 3 Variation moyenne de l’HbA_{1c} par semaine de traitement (en haut) et du poids corporel par semaine de traitement (en bas) – COMBINE 3

Tableau 5 Résultats d’une étude clinique en ouvert (52 semaines) comparant l’insuline icodec/sémaglutide hebdomadaire à l’insuline glargin quotidienne associée à l’insuline asparte chez des participants atteints de diabète de type 2 insuffisamment contrôlé par une insuline basale quotidienne – COMBINE 3

	Insuline icodec/sémaglutide	Schéma insulinique basal-bolus
N (ensemble d’analyse complet)	340	339
HbA_{1c} (%)		
Inclusion (moyenne)	8,30	8,29
Fin de l’étude*	6,83	6,89
Variation entre l’inclusion et la semaine 52*	-1,47	-1,40
Différence estimée [IC à 95 %]	-0,06 [-0,22 ; 0,09] ^a	
Patients (%) atteignant les valeurs cibles d’HbA_{1c}		

	Insuline icodec/sémaglutide	Schéma insulinaire basal-bolus
< 7 % sans hypoglycémie de niveau 2 ou 3 et sans prise de poids*	50,1	5,95
Rapport de cotes estimé [IC à 95 %]		15,9 [9,75 ; 25,8] ^c
Glycémie plasmatique à jeun (GPJ) (mmol/l)		
Fin de l'étude*	7,12	7,10
Variation entre l'inclusion et la semaine 52*	-1,56	-1,58
Différence estimée [IC à 95 %]		0,02 [-0,34 ; 0,38] ^c
Durée dans l'intervalle 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Semaines 48 à 52*	68,6	66,4
Différence estimée [IC à 95 %]		2,21 [-0,86 ; 5,27] ^{c, d}
Poids corporel (kg)		
Inclusion (moyenne)	85,32	86,22
Variation entre l'inclusion et la semaine 52*	-3,56	3,16
Différence estimée [IC à 95 %]		-6,72 [-7,58 ; -5,86] ^b
Taux d'épisodes hypoglycémiques par PAE*		
Niveau 2 ou niveau 3 (% de patients*)	10,0	58,5
Taux d'hypoglycémies	0,257	2,18
Rapport de taux estimé [IC à 95 %]		0,12 [0,08 ; 0,17] ^b
Dose d'insuline hebdomadaire (totale) (U)		
Semaines 50-52 (moyenne)*	196	466 ^e
Différence estimée [IC à 95 %]		-270 [-303 ; -236] ^b

PAE : années-patients d'exposition.

* Moyenne des moindres carrés (MC)

^a Contrôlé pour la multiplicité. La marge de non-infériorité est de 0,3 %-point.

^b Contrôlé pour la multiplicité.

^c Non contrôlé pour la multiplicité.

^d 2,21 % correspond à environ 31 minutes de plus passées dans l'intervalle par jour.

^e La dose d'insuline hebdomadaire totale pour le comparateur incluait l'insuline bolus et l'insuline basale.

Résultats cardiovasculaires dans le programme SUSTAIN (sémaglutide)

Aucune étude clinique sur les résultats cardiovasculaires n'a été réalisée avec l'insuline icodec/sémaglutide. L'effet du sémaglutide, un mono-composant de l'insuline icodec/sémaglutide, sur les événements cardiovasculaires chez les adultes atteints de diabète de type 2 qui présentaient une maladie cardiovasculaire (CV) établie ou étaient à risque de maladie CV, a été évalué dans l'étude SUSTAIN 6 (étude sur les résultats cardiovasculaires avec le sémaglutide sous-cutané une fois par semaine).

L'étude SUSTAIN 6 consistait en une étude en double aveugle contrôlée contre placebo de 104 semaines menée auprès de 3 297 patients atteints de diabète de type 2 à haut risque cardiovasculaire. Ces patients ont été randomisés pour recevoir soit du sémaglutide sous-cutané 0,5 mg une fois par semaine, soit du sémaglutide sous-cutané 1 mg une fois par semaine, soit un équivalent placebo, en association au traitement standard avec un suivi de 2 ans.

La population de l'étude était répartie selon l'âge de la façon suivante : 1 598 patients (48,5 %) ≥ 65 ans, 321 (9,7 %) ≥ 75 ans et 20 (0,6 %) ≥ 85 ans. 2 358 patients présentaient une fonction rénale normale ou une insuffisance rénale légère, 832 une insuffisance rénale modérée et 107 une insuffisance rénale sévère ou de stade terminal. Il y avait 61 % d'hommes, l'âge moyen était de 65 ans et l'IMC moyen de 33 kg/m². L'ancienneté moyenne du diabète était de 13,9 ans.

Le critère primaire était le délai de survenue depuis la randomisation du premier événement cardiovasculaire majeur (MACE) : mortalité cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral non fatal (Figure 4).

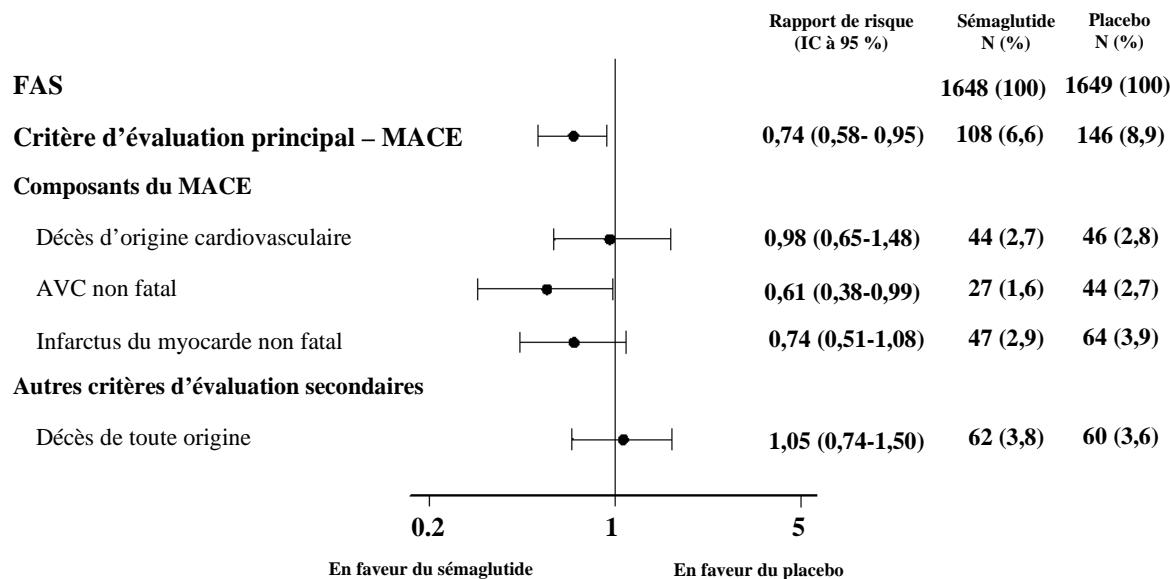


Figure 4 Graphique en forêt : analyses du délai jusqu'à la survenue du premier événement composite, de ses composants et de mortalité toutes causes confondues (SUSTAIN 6)

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec l'insuline icodécan/sémaglutide dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique, dans le traitement du diabète de type 2 (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

Immunogénicité

Chez les patients atteints de diabète de type 2, le traitement par insuline icodécan/sémaglutide a induit le développement d'anticorps anti-médicament (AAM) dirigés contre l'insuline icodécan et le sémaglutide administrés par voie sous-cutanée. Chez les patients précédemment naïfs d'insuline, 68,2 % ont développé des anticorps anti-insuline icodécan (COMBINE 2). Chez les patients précédemment traités par insuline, 72,5 % ont développé des anticorps anti-insuline icodécan (COMBINE 1). La plupart des patients positifs aux anticorps anti-insuline icodécan ont également présenté une réaction croisée avec l'insuline humaine. Les titres d'AAM ont atteint un pic précoce après 6 à 10 semaines de traitement, après quoi ils ont diminué.

Les anticorps anti-insuline icodécan ne semblaient pas associés à un risque accru de réactions au site d'injection, d'hypersensibilité ou d'épisodes hypoglycémiques. Compte tenu du nombre limité de cas, aucune conclusion définitive n'a pu être tirée concernant la corrélation entre la variation des titres d'anticorps par rapport à la référence et les paramètres d'efficacité. Toutefois, les résultats d'immunogénicité à 26 semaines dans le programme de développement clinique de l'insuline icodécan n'ont indiqué aucune corrélation entre la variation des anticorps anti-insuline icodécan et les paramètres d'efficacité.

Le développement d'anticorps anti-sémaglutide en cas de traitement par insuline icodécan/sémaglutide est survenu peu fréquemment, car seuls 1,4 % des patients ont développé des anticorps anti-sémaglutide principalement de nature transitoire. Le nombre de cas était trop faible pour permettre des évaluations appropriées des associations avec les paramètres d'efficacité et de sécurité d'emploi. Dans le programme de développement clinique du sémaglutide sous-cutané, aucun effet sur l'exposition au sémaglutide, l'HbA_{1c} ou le profil de sécurité du sémaglutide n'a été identifié et aucune association avec des effets indésirables liés à l'immunogénicité n'a été mise en évidence.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Ce qui suit décrit les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline icodécan/sémaglutide, sauf si les données présentées proviennent de l'administration de l'insuline icodécan ou du sémaglutide seuls.

Le profil pharmacocinétique de l'insuline icodécan/sémaglutide est cohérent avec une administration hebdomadaire. La concentration clinique à l'état d'équilibre de l'insuline icodécan et du sémaglutide est atteinte après 3 à 4 semaines d'administration hebdomadaire.

L'effet des AAM n'est pas considéré cliniquement pertinent pour la pharmacocinétique du sémaglutide ou de l'insuline icodécan.

Absorption

Dans les études de pharmacologie clinique, l'exposition totale (biodisponibilité relative) de l'insuline icodécan et du sémaglutide n'a pas été affectée de manière cliniquement pertinente lorsqu'ils étaient administrés sous forme d'insuline icodécan/sémaglutide par rapport à l'administration séparée d'insuline icodécan et de sémaglutide.

Aucune différence cliniquement pertinente n'a été observée au niveau de la concentration maximale estimée et du délai jusqu'à la concentration maximale d'insuline icodécan après l'administration d'insuline icodécan/sémaglutide et l'administration séparée d'insuline icodécan.

La concentration maximale du sémaglutide était plus élevée (jusqu'à 2 fois après une dose unique et estimée à 1,5 fois à l'état d'équilibre), et le délai jusqu'à la concentration maximale était plus court après l'administration d'insuline icodécan/sémaglutide par rapport à l'administration distincte de sémaglutide.

Distribution

L'insuline icodécan et le sémaglutide sont fortement liés aux protéines plasmatiques (> 99 % pour les deux).

Biotransformation

La dégradation de l'insuline icodécan est similaire à celle de l'insuline humaine. Tous les métabolites formés sont inactifs.

Le sémaglutide est fortement métabolisé par clivage protéolytique de la chaîne peptidique et bêta-oxydation séquentielle de la chaîne latérale des acides gras. L'enzyme endopeptidase neutre (EPN) intervient dans le métabolisme du sémaglutide.

Élimination

L'insuline icodécan et le sémaglutide ont une demi-vie d'élimination d'environ 1 semaine après une administration sous-cutanée.

Une étude clinique utilisant une dose sous-cutanée unique de sémaglutide radiomarqué a montré que les voies d'excrétion principales des métabolites du sémaglutide étaient l'urine et les fèces ; environ

2/3 des métabolites du sémaglutide étaient excrétés via l'urine et environ 1/3 dans les fèces. Environ 3 % de la dose était excrétée sous la forme de sémaglutide intact dans l'urine. Chez des patients diabétiques de type 2, la clairance du sémaglutide était d'environ 0,05 l/h. Avec une demi-vie d'élimination d'environ 1 semaine, le sémaglutide restera présent dans la circulation pendant approximativement 5 semaines après la dernière dose.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition à l'insuline icodécanate augmente proportionnellement avec la dose d'insuline icodécanate/sémaglutide dans l'intervalle de dose étudié (40-350 U). L'exposition au sémaglutide augmente à peu près proportionnellement avec la dose d'insuline icodécanate/sémaglutide dans l'intervalle de dose étudié (0,1-1 mg).

Populations particulières

Âge, sexe et origine ethnique

L'âge (22 à 87 ans), le sexe, l'origine ethnique (blanche, noire ou afro-américaine, chinoise, japonaise et autre asiatique) ainsi que l'origine ethnique (hispanique ou latino-américaine, non hispanique ou latino-américaine) n'ont eu aucun effet cliniquement pertinent sur la pharmacocinétique de l'insuline icodécanate/sémaglutide d'après les résultats d'une analyse pharmacocinétique de population.

Insuffisance rénale

Généralement, d'après l'analyse pharmacocinétique de population, les propriétés pharmacocinétiques de l'insuline icodécanate et du sémaglutide après l'administration d'insuline icodécanate/sémaglutide sont préservées et il n'y a aucune différence cliniquement pertinente entre les participants présentant une fonction rénale normale et les patients insuffisants rénaux, bien que l'expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale soit limitée.

Insuline icodécanate

Aucune différence de la pharmacocinétique de l'insuline icodécanate n'a été observée entre les sujets sains et les participants atteints d'insuffisance rénale.

Sémaglutide

L'insuffisance rénale n'affecte pas la pharmacocinétique du sémaglutide de manière cliniquement significative.

Cela a été observé avec une dose unique de 0,5 mg de sémaglutide sous-cutané chez des patients présentant des degrés divers d'insuffisance rénale (légère, modérée, sévère ou patients dialysés) en comparaison avec des participants ayant une fonction rénale normale. Cela a également été observé chez des participants atteints de diabète de type 2 présentant une insuffisance rénale sur la base de données issues d'études cliniques de phase 3a, bien que l'expérience ait été limitée chez des patients atteints de maladie rénale au stade terminal.

Insuffisance hépatique

Insuline icodécanate

Aucune différence de la pharmacocinétique de l'insuline icodécanate n'a été observée entre les participants en bonne santé et les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Sémaglutide

L'insuffisance hépatique n'a aucun impact sur l'exposition au sémaglutide. La pharmacocinétique du sémaglutide a été évaluée chez des patients présentant des degrés divers d'insuffisance hépatique (légère, modérée, sévère) en comparaison avec des participants présentant une fonction hépatique

normale, dans le cadre d'une étude clinique utilisant une dose unique de 0,5 mg de sémaglutide sous-cutané.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques sur l'insuline icodec/sémaglutide issues des études de toxicologie en administration répétée n'ont pas révélé de risque de sécurité particulier pour l'homme.

Insuline icodec

Les données non cliniques sur l'insuline icodec en mono-composant issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque de sécurité particulier pour l'homme. Le rapport du pouvoir mitogène sur le potentiel métabolique de l'insuline icodec est semblable à celui de l'insuline humaine.

Sémaglutide

Les données non cliniques sur le sémaglutide en mono-composant issues des études de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou génotoxicité n'ont pas révélé de risque de sécurité particulier pour l'homme.

Les tumeurs non létales des cellules C de la thyroïde observées chez les rongeurs constituent un effet spécifique à la classe des agonistes des récepteurs du GLP-1. Lors d'études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat et la souris, le sémaglutide a provoqué des tumeurs des cellules C de la thyroïde à des expositions cliniquement significatives. Aucun autre type de tumeurs liées au traitement n'a été observé. Les tumeurs des cellules C chez les rongeurs sont dues à un mécanisme non génotoxique, spécifique, médié par les récepteurs du GLP-1, auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. La pertinence de ces résultats pour l'homme est considérée comme faible, mais ne peut pas être complètement exclue.

Lors d'études de fertilité chez le rat, le sémaglutide n'a pas affecté les performances d'accouplement ni la fertilité des mâles. Chez le rat femelle, une prolongation de la durée de l'œstrus et une faible baisse des corps jaunes (ovulations) ont été observées à des doses associées à une réduction du poids maternel.

Lors d'études du développement embryo-fœtal chez le rat, le sémaglutide a entraîné une embryotoxicité à des expositions inférieures aux niveaux cliniquement significatifs. Le sémaglutide a entraîné une nette réduction du poids maternel et une diminution de la croissance et de la survie embryonnaires. Chez les fœtus, des malformations viscérales et squelettiques majeures ont été observées, notamment des effets sur les os longs, les côtes, les vertèbres, la queue, les vaisseaux sanguins et les ventricules cérébraux. Des évaluations mécanistes ont indiqué que l'embryotoxicité impliquait une anomalie médiée par les récepteurs du GLP-1 au niveau de l'apport de nutriments à l'embryon via le sac vitellin du rat. En raison des différences d'anatomie et de fonction du sac vitellin entre les espèces, et en raison de l'absence d'expression des récepteurs du GLP-1 dans le sac vitellin des primates non humains, ce mécanisme n'est probablement pas pertinent chez l'homme. Cependant, un effet direct du sémaglutide sur le fœtus ne peut être exclu.

Lors d'études de toxicité pour le développement chez le lapin et le singe cynomolgus, une augmentation des fausses couches et une légère hausse de l'incidence des anomalies fœtales ont été observées à des expositions cliniquement significatives. Ces résultats coïncidaient avec une nette réduction du poids maternel allant jusqu'à 16 %. Il n'est pas établi si ces effets sont liés à la réduction de consommation d'aliments par la mère en tant qu'effet direct du GLP-1.

La croissance et le développement postnataux ont été évalués chez le singe cynomolgus. Les nourrissons étaient légèrement plus petits à la mise-bas, mais ont récupéré pendant l'allaitement.

Chez les jeunes rats mâles et femelles, le sémaglutide a retardé la maturation sexuelle. Ces retards n'ont eu aucun impact sur la fertilité ou la capacité de reproduction des deux sexes, ni sur la capacité des femelles à maintenir une gestation.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Acétate de zinc
Glycérol (E 422)
Phénol
Métacrésol
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) (E 524)
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH) (E 507)
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Kyinsu ne doit pas être ajouté aux solutés de perfusion.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Durée de conservation après la première utilisation du stylo

Après la première ouverture ou conservé sur soi en réserve, le médicament peut être conservé pendant une durée maximale de :

- 6 semaines (Kyinsu (700 unités + 2 mg)/ml solution injectable en stylo prérempli [0,43 ml]).
- 8 semaines (Kyinsu (700 unités + 2 mg)/ml solution injectable en stylo prérempli [1,5 ml et 1 ml]).

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le capuchon sur le stylo à l'abri de la lumière.

6.4 Précautions particulières de conservation

Avant la première ouverture

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.

Conserver le capuchon sur le stylo à l'abri de la lumière.

Après la première utilisation ou gardé sur soi en réserve

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution de 0,43 ml, 1 ml, ou 1,5 ml en cartouche (verre de type I) munie d'un piston (chlorobutyle) et d'un bouchon en caoutchouc laminé (bromobutyle) contenue dans un stylo prérempli multidose jetable en polypropylène, polyoxyméthylène, polycarbonate-acrylonitrile butadiène styrène et acrylonitrile butadiène styrène.

Le stylo prérempli est conçu pour être utilisé avec des aiguilles 30 G, 31 G et 32 G à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm.

Le corps du stylo est vert tandis que l'étiquette du stylo est rose, avec une case de couleur bleue indiquant le dosage de la formulation. L'emballage extérieur est rose et le dosage de la formulation est indiqué dans une case de couleur bleue.

Présentations

Kyinsu stylo prérempli contenant 300 unités d'insuline icodec et 0,86 mg de sémaglutide dans une solution de 0,43 ml

- 1 stylo prérempli sans aiguille.
- 1 stylo prérempli et 6 aiguilles NovoFine Plus à usage unique.

Kyinsu stylo prérempli contenant 700 unités d'insuline icodec et 2 mg de sémaglutide dans 1 ml de solution

- 1 stylo prérempli sans aiguille.
- 1 stylo prérempli et 9 aiguilles NovoFine Plus à usage unique.

Kyinsu stylo prérempli contenant 1 050 unités d'insuline icodec et 3 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution

- 1 stylo prérempli sans aiguille.
- 1 stylo prérempli et 9 aiguilles NovoFine Plus à usage unique.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Ce médicament est réservé à l'utilisation par une seule personne.

Kyinsu ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et incolore ou presque incolore.

Kyinsu ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Une aiguille neuve doit toujours être fixée avant chaque injection.

Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées. Les aiguilles doivent être jetées immédiatement après utilisation.

En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation à la fin de la notice.

Consulter la fin de la notice pour des instructions détaillées d'utilisation.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

DK-2880 Bagsvaerd

Danemark

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu/en>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT DES SUBSTANCES ACTIVES D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant des substances actives d'origine biologique

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

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché fournira un guide pédagogique avant le lancement, destiné à tous les patients qui recevront un traitement par Kyinsu. Le guide pédagogique vise à accroître la sensibilisation et à décrire les points d'utilisation essentiels afin de minimiser le risque d'erreurs médicamenteuses dues au mélange et au remplacement d'autres traitements injectables du diabète et Kyinsu une fois par semaine chez les adultes atteints de diabète de type 2.

Le guide pédagogique contient des informations et des instructions relatives aux principaux éléments suivants :

Pour les erreurs médicamenteuses lors du remplacement d'autres traitements antidiabétiques injectables :

- Instructions indiquant que l'ajustement de dose de Kyinsu est différent des autres traitements injectables contre le diabète.
- Instructions pour respecter strictement le schéma de dose hebdomadaire prescrit par le professionnel de santé.
- Instructions pour vérifier le nombre de doses unitaires sélectionnés avant l'injection de la dose hebdomadaire.
- Instructions pour toujours utiliser le compteur de dose et l'indicateur de dose pour sélectionner la dose. Ne pas compter les clics du stylo pour sélectionner la dose.

Pour les erreurs médicamenteuses dues au mélange :

- Instructions pour toujours vérifier l'étiquette du produit avant chaque injection afin d'éviter les confusions accidentelles entre Kyinsu et les autres antidiabétiques injectables.

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir du contenu final du guide pédagogique ainsi que d'un plan de communication avec l'autorité nationale compétente de chaque État membre avant la diffusion du guide pédagogique dans l'État membre.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kyinsu (700 unités + 2 mg)/ml, solution injectable en stylo prérempli
insuline icodec/sémaglutide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCES ACTIVES

1 ml de solution contient 700 unités d'insuline icodec et 2 mg de sémaglutide.

Chaque stylo prérempli contient 300 unités d'insuline icodec et 0,86 mg de sémaglutide dans une solution de 0,43 ml.

Chaque stylo prérempli contient 700 unités d'insuline icodec et 2 mg de sémaglutide dans 1 ml de solution.

Chaque stylo prérempli contient 1 050 unités d'insuline icodec et 3 mg de sémaglutide dans 1,5 ml de solution.

10 doses unitaires contiennent 10 unités d'insuline icodec et 0,029 mg de sémaglutide.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Acétate de zinc, glycérol, phénol, métacrésol, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.
Consulter la notice pour plus d'informations.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

FlexTouch

1 stylo prérempli de 0,43 ml

1 stylo prérempli de 0,43 ml avec 6 aiguilles à usage unique

1 stylo prérempli de 1 ml

1 stylo prérempli de 1 ml avec 9 aiguilles à usage unique

1 stylo prérempli de 1,5 ml

1 stylo prérempli de 1,5 ml avec 9 aiguilles à usage unique

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

voie sous-cutanée

une fois par semaine

Le stylo affiche les doses unitaires.

Un palier équivaut à 10 doses unitaires.

Ouvrir ici

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE

Utiliser uniquement une solution limpide, incolore ou presque incolore.

À utiliser par une seule personne.

Utilisez une aiguille neuve pour chaque injection.

Les aiguilles ne sont pas incluses

8. DATE DE PÉREMPTE

EXP /

Après première ouverture : À utiliser dans les 6 semaines (stylo prérempli de 0,43 ml)

Après première ouverture : À utiliser dans les 8 semaines (stylos préremplis de 1 ml et 1,5 ml)

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Après la première utilisation :

À conserver à une température ne dépassant pas 30 °C.

Peut être conservé au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Conserver le capuchon sur le stylo à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

Jeter l'aiguille en toute sécurité après chaque injection.

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/25/1992/001 1 stylo prérempli de 0,43 ml sans aiguilles
EU/1/25/1992/002 1 stylo prérempli de 0,43 ml avec 6 aiguilles à usage unique
EU/1/25/1992/003 1 stylo prérempli de 1 ml sans aiguilles
EU/1/25/1992/004 1 stylo prérempli de 1 ml avec 9 aiguilles à usage unique
EU/1/25/1992/005 1 stylo prérempli de 1,5 ml sans aiguilles
EU/1/25/1992/006 1 stylo prérempli de 1,5 ml avec 9 aiguilles à usage unique

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kyinsu

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

ÉTIQUETTE DU STYLO

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

Kyinsu (700 unités + 2 mg)/ml solution injectable
insuline icodec/sémaglutide
FlexTouch
SC

2. MODE D'ADMINISTRATION

voie sous-cutanée
une fois par semaine

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. AUTRE

Novo Nordisk A/S

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Kyinsu (700 unités + 2 mg)/ml, solution injectable en stylo prérempli insuline icodécan/sémaglutide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Kyinsu et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kyinsu
3. Comment utiliser Kyinsu
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kyinsu
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Kyinsu et dans quels cas est-il utilisé

Kyinsu est un médicament contre le diabète contenant deux substances actives :

- L'insuline icodécan : une insuline de substitution qui agit de la même manière que l'insuline produite naturellement, mais dont l'action dure plus longtemps. Elle aide à contrôler votre taux de sucre dans le sang.
- Le sémaglutide : une substance qui agit comme l'hormone GLP-1 dans votre organisme. Il réduit votre taux de sucre dans le sang lorsqu'il est trop élevé et peut aider à prévenir les maladies cardiaques.

Kyinsu est utilisé pour contrôler les taux élevés de sucre dans le sang chez les adultes atteints de diabète de type 2 qui ne sont pas contrôlés par l'insuline basale ou par le glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Kyinsu est utilisé avec un régime alimentaire, de l'exercice physique et des médicaments oraux (pris par voie orale) pour traiter le diabète.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kyinsu

N'utilisez jamais Kyinsu

- si vous êtes allergique à l'insuline icodécan, au sémaglutide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Kyinsu si :

- vous avez un diabète de type 1 – une affection dans laquelle votre organisme ne produit pas assez d'insuline.

- vous souffrez d'acidocétose diabétique – une complication du diabète entraînant un excès d'acide dans le sang.
- vous avez un faible taux de sucre sanguin. Cela peut se produire si votre dose de Kyinsu est trop élevée, si vous manquez un repas ou si vous faites un exercice physique intense et imprévu – suivez les conseils à la fin de cette notice dans la rubrique « Glycémie trop basse (hypoglycémie) ».
- vous avez un taux élevé de sucre sanguin – suivez les conseils ci-dessous dans la rubrique « Glycémie trop élevée (hyperglycémie) ».
- vous avez une insuffisance cardiaque sévère.
- vous prenez de la pioglitazone. Lorsque la pioglitazone est utilisée avec de l'insuline cela nécessite une attention particulière – voir « Autres médicaments et Kyinsu » ci-dessous.
- vous avez des problèmes oculaires. Une amélioration soudaine du contrôle du taux de sucre dans le sang peut entraîner une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique. Cette affection oculaire peut entraîner une perte de la vision et une cécité chez les personnes diabétiques. Adressez-vous à votre médecin, si vous avez des problèmes au niveau des yeux.

Veillez à utiliser le médicament approprié. Vérifiez toujours l'étiquette du stylo avant chaque injection pour éviter les confusions entre Kyinsu et d'autres médicaments. Les utilisateurs aveugles ou malvoyants doivent demander l'aide d'une personne ayant une bonne vue et qui est formée à l'utilisation du stylo prérempli.

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère **pendant le traitement** par Kyinsu si vous présentez :

- une douleur intense et continue au niveau de l'estomac. Cela pourrait être un signe d'inflammation du pancréas (pancréatite aiguë).
- une perte de liquides de votre corps (déshydratation), par exemple en cas de vomissements et de diarrhée. Il est important de boire beaucoup de liquides, en particulier pendant les premières semaines de traitement par Kyinsu. Cela est particulièrement important si vous avez des problèmes de reins.
- des changements cutanés au site d'injection. Le site d'injection doit être changé régulièrement afin d'éviter tout changements du tissu adipeux sous la peau. Ces changements comprennent un épaississement ou un affinement de la peau ou des grosseurs sous la peau. Kyinsu peut ne pas être parfaitement efficace si vous injectez dans une zone présentant des grosseurs (voir rubrique 3 « Comment utiliser Kyinsu »). Contactez votre médecin si vous réalisez actuellement des injections dans ces zones présentant des grosseurs avant de commencer à injecter dans une autre zone. Votre médecin pourra vous conseiller de contrôler votre glycémie de plus près et d'ajuster la dose de Kyinsu ou des autres médicaments antidiabétiques.

Remplacement d'autres médicaments injectables contre le diabète

Il est important de toujours vérifier que vous injectez la dose prescrite lorsque vous passez d'un médicament injectable quotidien ou hebdomadaire contre le diabète à Kyinsu, administré une fois par semaine. Suivez toujours les recommandations de votre médecin concernant la quantité de médicament à injecter (voir rubrique 3). Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute sur la façon d'utiliser Kyinsu.

Aliments ou liquides pénétrant dans les poumons pendant une anesthésie

Certains patients prenant des médicaments comme le sémaglutide (l'une des substances actives de Kyinsu) ont eu des problèmes avec des aliments ou des liquides provenant de leur estomac qui ont pénétré dans leurs poumons lorsqu'ils étaient sous anesthésie générale ou sédation profonde. Informez votre professionnel de santé que vous prenez Kyinsu avant de subir une intervention nécessitant une anesthésie générale ou une sédation profonde.

Anticorps anti-Kyinsu

Le traitement par Kyinsu peut entraîner la production par l'organisme d'anticorps dirigés contre l'insuline ou l'hormone GLP-1. Dans de très rares cas, cela pourrait vous obliger à modifier votre dose de Kyinsu.

Enfants et adolescents

N'administrez pas ce médicament à des enfants ou des adolescents âgés de moins de 18 ans. Il n'existe aucune expérience concernant l'utilisation de Kyinsu dans ce groupe d'âge.

Autres médicaments et Kyinsu

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Certains médicaments influent sur votre taux de sucre dans le sang, il se peut donc que votre dose de Kyinsu doive être modifiée.

Si vous utilisez de l'**insuline basale ou un traitement par agoniste des récepteurs du GLP-1**, discutez avec votre médecin du moment où vous devez arrêter l'insuline basale et le traitement par agoniste des récepteurs du GLP-1 avant de commencer à prendre Kyinsu.

Les principaux médicaments susceptibles de modifier votre traitement par Kyinsu sont indiqués ci-dessous.

Vous pourriez avoir besoin d'une dose plus faible de Kyinsu si vous prenez :

- d'autres médicaments pour le traitement du diabète (par voie orale ou injection)
- des sulfamides, pour les infections bactériennes
- des stéroïdes anabolisants, tels que la testostérone
- des bêta-bloquants, pour l'hypertension artérielle, les maladies cardiaques ou d'autres maladies. Ces médicaments peuvent rendre plus difficile la reconnaissance des signes annonciateurs d'une hypoglycémie (voir les informations dans l'encadré à la fin de cette notice sous « Signes annonciateurs d'une glycémie trop basse »)
- de l'acide acétylsalicylique et des médicaments appelés « salicylés », contre la douleur et la fièvre légère
- des inhibiteurs de la monoamine oxydase, contre la dépression ou la maladie de Parkinson
- des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), contre certains problèmes cardiaques ou l'hypertension artérielle.

Ces médicaments peuvent entraîner une chute de votre taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) lorsque vous les utilisez en association avec Kyinsu.

Vous pourriez avoir besoin d'une dose plus élevée de Kyinsu si vous prenez :

- du danazol, un médicament ayant un effet sur l'ovulation
- des contraceptifs oraux
- des hormones thyroïdiennes, en cas de problèmes thyroïdiens
- de l'hormone de croissance, en cas de déficit en hormone de croissance
- des glucocorticoïdes (tels que la cortisone), contre l'inflammation
- des sympathomimétiques, tels que l'épinéphrine (adrénaline), le salbutamol ou la terbutaline, contre l'asthme
- des thiazidiques, contre l'hypertension artérielle ou si votre corps garde trop d'eau (rétenzione hydrique).

Ces médicaments peuvent entraîner une augmentation de votre taux de sucre dans le sang (hyperglycémie) lorsque vous les utilisez en association avec Kyinsu.

Warfarine et autres médicaments similaires pris par voie orale **pour réduire la coagulation sanguine**. Des analyses sanguines fréquentes pourront être nécessaires pour vérifier la vitesse à laquelle votre sang coagule.

Octréotide et lanréotide, contre l'acromégalie, une maladie rare impliquant un excès d'hormone de croissance. Ils peuvent augmenter ou diminuer votre taux de sucre dans le sang.

La **pioglitazone**, un médicament contre le diabète administré par voie orale pour le diabète de type 2. Certains patients ayant un diabète de type 2 ancien, présentant des maladies cardiaques ou ayant déjà présenté un accident vasculaire cérébral, ont développé une insuffisance cardiaque lorsqu'ils ont été traités par la pioglitazone en association avec de l'insuline. Informez immédiatement votre médecin en

cas de signes d'insuffisance cardiaque, tels qu'essoufflement, fatigue, rétention d'eau, prise de poids, gonflement des chevilles.

Kyinsu avec de l'alcool

Votre taux de sucre dans le sang peut augmenter ou diminuer si vous buvez de l'alcool. Vous devez contrôler votre taux de sucre dans le sang plus souvent que d'habitude lorsque vous buvez de l'alcool.

Grossesse et allaitement

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, car ses effets sur l'enfant à naître ne sont pas connus. Par conséquent, l'utilisation d'une contraception efficace est recommandée pendant l'utilisation de ce médicament. Si vous souhaitez débuter une grossesse, demandez à votre médecin comment adapter votre traitement, car vous devez arrêter d'utiliser ce médicament au moins 2 mois à l'avance.

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel et un risque pour le bébé ne peut être exclu. Par conséquent, Kyinsu n'est pas recommandé pendant l'allaitement. Le médecin décidera si vous devez arrêter le traitement par ce médicament ou l'allaitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Kyinsu ne devrait pas affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines, mais il modifie votre taux de sucre dans le sang. Un taux de sucre dans le sang trop bas ou trop élevé peut affecter votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Cela peut également réduire votre capacité de concentration ou à réagir, ce qui peut représenter un danger pour vous ou pour les autres. Demandez conseil à votre médecin ou à votre infirmier/ère si :

- vous avez souvent un taux faible de sucre dans le sang
- vous avez des difficultés à reconnaître quand votre taux de sucre dans le sang est bas.

Kyinsu contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire . qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Kyinsu

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Kyinsu est administré une fois par semaine.

- Injectez Kyinsu le même jour de la semaine. Pour vous aider à vous rappeler d'injecter ce médicament une fois par semaine uniquement, il est recommandé de noter le jour de la semaine choisi dans un calendrier.
- Vous pouvez utiliser le médicament à tout moment de la journée.

Quelle quantité injecter

Votre médecin et vous-même décidez ensemble :

- la quantité de Kyinsu dont vous aurez besoin chaque semaine
- à quel moment contrôler votre taux de sucre dans le sang
- quand vous avez besoin de modifier votre dose, votre médecin pourra modifier votre dose en fonction de votre taux de sucre dans le sang
- si votre traitement doit être ajusté lors de l'utilisation d'autres médicaments.

La dose hebdomadaire maximale recommandée est de 350 doses unitaires.

Comment Kyinsu est-il administré ?

Kyinsu est un stylo sélecteur de dose prérempli.

- Kyinsu doit être administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas dans une veine ou dans un muscle.

- Les meilleurs endroits pour réaliser vos injections sont le dessus de la cuisse, le haut du bras ou le ventre.
- Changez la zone où vous réalisez l'injection à chaque fois afin de réduire le risque de développer des grosses ou des creux au niveau de la peau (voir rubriques 2 et 4).
- Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. La réutilisation des aiguilles augmente le risque d'obstruction des aiguilles et peut conduire à une erreur de dose. Jetez l'aiguille de manière sécurisée après chaque utilisation.
- N'utilisez pas de seringue pour prélever la solution du stylo, afin d'éviter des erreurs de dose et un surdosage potentiel.
- Kyinsu est administré par « doses unitaires ». Le compteur de doses sur le stylo indique le nombre de doses unitaires.
- Les stylos préremplis de Kyinsu peuvent administrer les doses suivantes :
 - Le stylo prérempli de 0,43 ml peut administrer de 10 à 300 doses unitaires en une seule injection, par paliers de 10 doses unitaires.
 - Le stylo prérempli de 1 ml peut administrer de 10 à 350 doses unitaires en une seule injection, par paliers de 10 doses unitaires.
 - Le stylo prérempli de 1,5 ml peut administrer de 10 à 350 doses unitaires en une seule injection, par paliers de 10 doses unitaires.
- 10 doses unitaires contiennent 10 unités d'insuline icodec et 0,029 mg de sémaglutide.

Vérifiez toujours l'étiquette du stylo avant d'injecter votre médicament pour vous assurer que vous utilisez le bon stylo.

Si vous êtes aveugle ou avez des difficultés à lire le compteur de dose sur le stylo, vous ne devez pas utiliser ce stylo sans assistance. Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l'utilisation du stylo prérempli.

Avant d'utiliser Kyinsu pour la première fois, votre médecin ou votre infirmier/ère vous montrera comment effectuer l'injection.

Veuillez lire attentivement les « Instructions d'utilisation » qui figurent au verso de cette notice et utilisez le stylo comme décrit.

N'utilisez jamais Kyinsu

- dans les pompes à perfusion d'insuline,
- si le stylo est endommagé ou n'a pas été conservé correctement (voir rubrique 5),
- si des particules sont visibles. La solution doit être limpide et incolore.

Si vous avez des problèmes de reins ou de foie

Vous devrez peut-être vérifier plus souvent votre taux de sucre dans le sang. Discutez des changements de votre dose avec votre médecin.

Si vous avez utilisé plus de Kyinsu que vous n'auriez dû

Votre taux de sucre dans le sang peut baisser ou vous pouvez avoir des nausées ou des vomissements. Si votre taux de sucre dans le sang est bas, consultez les conseils à la fin de cette notice sous « Glycémie trop basse (hypoglycémie) ».

Si vous oubliez d'utiliser Kyinsu

- Si 3 jours ou moins se sont écoulés depuis l'injection de Kyinsu, injectez-le dès que vous vous en souvenez. Injectez ensuite votre dose suivante le jour de votre injection habituelle.
- Si plus de 3 jours se sont écoulés depuis que vous auriez dû injecter Kyinsu, injectez-le dès que vous vous en souvenez. Vous devez injecter votre prochaine dose de Kyinsu une semaine après que vous avez injecté la dose oubliée. Si vous souhaitez revenir à votre jour d'injection habituel, vous devez le faire en accord avec votre médecin en prolongeant l'intervalle entre vos doses suivantes.

N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez d'utiliser Kyinsu

N'arrêtez pas d'utiliser Kyinsu sans l'accord de votre médecin. Si vous arrêtez d'utiliser Kyinsu, vos taux de sucre dans le sang pourraient augmenter (hyperglycémie) et vous pourriez développer une acidocétose. Voir les conseils à la fin de cette notice sous « Glycémie trop élevée (hyperglycémie) ».

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Effets indésirables graves

- **glycémie trop basse (hypoglycémie)** : très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)
 - Un faible taux de sucre dans le sang peut être très grave.
 - Si votre taux de sucre dans le sang est trop bas, vous pouvez perdre connaissance.
 - Un très faible taux de sucre dans le sang peut causer des lésions cérébrales et peut mettre la vie en danger.

Essayez d'augmenter immédiatement votre glycémie si vous présentez des signes d'hypoglycémie (voir le conseil sous « Glycémie trop basse [hypoglycémie] » à la fin de cette notice).
- **lésions de la rétine des yeux (complications de la rétinopathie diabétique), pouvant causer des problèmes de vision** : fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)
Si vous constatez des problèmes au niveau des yeux, tels que des modifications de la vue, pendant le traitement avec ce médicament, parlez-en avec votre médecin.
- **changements cutanés à l'endroit où l'injection est administrée (lipodystrophie, amylose cutanée)** : rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)
Si vous injectez ce médicament trop souvent au même endroit :
 - la peau peut s'affiner ou s'épaissir
 - des grosses sous la peau peuvent également être causées par l'accumulation d'une protéine appelée amyloïde.

Ce médicament pourrait ne pas être parfaitement efficace si vous l'injectez dans une zone présentant une grosseur, un amincissement ou un épaissement. Changez de site d'injection à chaque injection pour éviter de tels changements cutanés.
- **réactions allergiques sévères (réactions anaphylactiques)** : rare (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)
Vous devez obtenir une aide médicale en urgence et informer immédiatement votre médecin si vous ressentez des symptômes tels que des problèmes respiratoires, un gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge avec des difficultés à avaler et des battements de cœur rapides.

Autres effets indésirables

Très fréquents (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- envie de vomir (nausées)
- diarrhées

Fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- réactions d'hypersensibilité telles qu'une éruption cutanée ou des démangeaisons
- appétit diminué
- maux de tête
- étourdissements

- pouls rapide
- vomissements
- douleur dans le ventre (abdominale)
- ballonnement (distension) du ventre
- constipation
- indigestion (dyspepsie)
- inflammation de l'estomac (gastrite)
- reflux ou brûlure d'estomac (« reflux gastro-œsophagien » (RGO))
- rôts (éruption)
- gaz (flatulences)
- fatigue
- augmentation des enzymes pancréatiques

Peu fréquents (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- changement du goût des aliments ou des boissons (dysgueusie)
- inflammation du pancréas (pancréatite aiguë)
- ralentissement de la vidange gastrique
- calculs biliaires (cholélithiase)
- réactions au site d'injection
- gonflement dû à la rétention d'eau, en particulier des chevilles et des pieds (œdème périphérique)

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- occlusion de l'intestin (intestinale)
- gonflement du visage, des lèvres, de la langue et/ou de la gorge avec difficultés à déglutir (angioœdème)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Kyinsu

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur l'emballage extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Avant la première ouverture

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.

Conserver le capuchon sur le stylo à l'abri de la lumière.

Après la première utilisation ou gardé sur soi en réserve

Vous pouvez conserver le stylo prérempli de Kyinsu à température ambiante (inférieure à 30 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'à :

- 6 semaines (stylo prérempli de 0,43 ml)
ou
- 8 semaines (stylos préremplis de 1 ml et 1,5 ml).

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas limpide et incolore ou presque incolore.

N'utilisez pas ce médicament s'il a été congelé.

Conservez toujours le capuchon sur le stylo quand vous ne l'utilisez pas, à l'abri de la lumière.

Ce médicament ne doit être utilisé que par une seule personne.

Une nouvelle aiguille doit toujours être fixée avant chaque injection.

Les aiguilles ne doivent pas être réutilisées. Les aiguilles doivent être jetées immédiatement après utilisation.

Si une aiguille est obstruée, vous devez suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation à la fin de cette notice.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Kyinsu

- Les substances actives sont l'insuline icodec et le sémaglutide. Chaque ml de solution contient 700 unités d'insuline icodec et 2 mg de sémaglutide.
 - Kyinsu (700 unités + 2 mg)/ml (0,43 ml) contient 300 unités d'insuline icodec et 0,86 mg de sémaglutide.
 - Kyinsu (700 unités + 2 mg)/ml (1 ml) contient 700 unités d'insuline icodec et 2 mg de sémaglutide.
 - Kyinsu (700 unités + 2 mg)/ml (1,5 ml) contient 1 050 unités d'insuline icodec et 3 mg de sémaglutide.
- Les autres composants sont l'acétate de zinc, le glycérol (E 422), le phénol, le métacrésol, le chlorure de sodium, l'hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH) (E 524), l'acide chlorhydrique (pour ajustement du pH) (E 507) et de l'eau pour préparations injectables (voir rubrique 2 « Kyinsu contient du sodium »).

Le stylo prérempli est conçu pour être utilisé avec des aiguilles 30 G, 31 G et 32 G à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm.

Comment se présente Kyinsu et contenu de l'emballage extérieur

Kyinsu se présente sous la forme d'une solution injectable limpide et incolore ou presque incolore dans un stylo prérempli.

L'emballage extérieur est rose et le dosage de la formulation est indiqué dans une case de couleur bleue. Le corps du stylo est vert, l'étiquette du stylo est rose avec une case bleue mettant en évidence le dosage de la formulation.

Présentations

- Boîte de 1 stylo prérempli de 0,43 ml (sans aiguilles).
- Boîte de 1 stylo prérempli de 0,43 ml (avec 6 aiguilles NovoFine Plus à usage unique).
- Boîte de 1 stylo prérempli de 1 ml (sans aiguilles).
- Boîte de 1 stylo prérempli de 1 ml (avec 9 aiguilles NovoFine Plus à usage unique).
- Boîte de 1 stylo prérempli de 1,5 ml (sans aiguilles).
- Boîte de 1 stylo prérempli de 1,5 ml (avec 9 aiguilles NovoFine Plus à usage unique).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsværd
Danemark

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

HYPOLYCEMIE ET HYPERLYCEMIE

Effets généraux du traitement du diabète

Glycémie trop basse (hypoglycémie)

Cela peut se produire si :

- vous buvez de l'alcool
- vous utilisez trop de Kyinsu
- votre activité physique est plus intense que d'habitude
- vous mangez trop peu ou sautez un repas.

Signes annonciateurs d'un taux de sucre dans le sang trop bas – ils peuvent apparaître soudainement :

- maux de tête
- pouls rapide
- sensation de malaise ou de faim intense
- sueurs froides ou peau froide et pâle
- modifications transitoires de votre vue
- tremblement ou sensation de nervosité ou d'anxiété
- sensation inhabituelle de fatigue, faiblesse et somnolence
- troubles de l'élocution, sensation de confusion, difficultés de concentration.

Que faire si votre taux de sucre dans le sang est trop bas :

- Mangez des comprimés de glucose ou un autre aliment riche en sucre, comme des bonbons, des biscuits ou du jus de fruit (vous devez toujours avoir sur vous des comprimés de glucose ou un aliment riche en sucre, si nécessaire).
- Mesurez votre taux de sucre dans le sang, si possible, et reposez-vous. Vous devrez peut-être mesurer votre taux de sucre dans le sang plusieurs fois. En effet, l'amélioration de votre glycémie peut ne pas être immédiate.
- Attendez ensuite que les signes d'un taux de sucre trop bas dans le sang aient disparu ou que votre taux de sucre dans le sang se soit stabilisé. Continuez ensuite votre insuline comme d'habitude.

Ce que les autres doivent faire si vous vous évanouissez

Dites à toutes les personnes avec lesquelles vous passez du temps que vous êtes diabétique.

Dites-leur ce qui pourrait se passer lorsque votre taux de sucre dans le sang est trop bas, comme le risque d'évanouissement.

Dites-leur que, si vous vous évanouissez, ils doivent :

- vous allonger sur le côté
- appeler immédiatement les secours
- ne **pas** vous donner à manger ou à boire, car vous pourriez vous étouffer.

Vous pouvez reprendre connaissance plus rapidement avec une administration de glucagon. Celui-ci ne peut être administré que par une personne qui sait comment l'utiliser.

- Si on vous administre du glucagon, vous aurez besoin de sucre ou d'un aliment sucré dès que vous reprendrez connaissance.
- En l'absence de réponse au glucagon, un transfert à l'hôpital s'avère nécessaire.

Si un taux de sucre trop bas n'est pas traité à temps, cela peut causer des lésions cérébrales. Celles-ci peuvent être temporaires ou permanentes. Cela peut même conduire au décès.

Adressez-vous à votre médecin si :

- votre taux de sucre dans le sang a été si bas que vous avez perdu connaissance
- vous avez utilisé du glucagon
- vous avez eu récemment plusieurs fois un taux de sucre trop bas dans le sang.

Il sera peut-être nécessaire de modifier votre dose de Kyinsu, votre régime alimentaire ou votre activité physique.

Glycémie trop élevée (hyperglycémie)

Cela peut se produire si :

- vous buvez de l'alcool
- vous avez une infection ou de la fièvre
- vous n'avez pas utilisé suffisamment de Kyinsu
- vous avez mangé davantage ou fait moins d'exercice que d'habitude
- vous continuez à utiliser moins de Kyinsu que nécessaire
- vous oubliez d'utiliser Kyinsu ou arrêtez de l'utiliser sans en parler à votre médecin.

Signes annonciateurs d'un taux de sucre trop élevé dans le sang – ils apparaissent habituellement de façon progressive :

- sensation de soif
- rougeur ou sécheresse cutanée
- perte d'appétit
- somnolence ou fatigue
- miction plus fréquente
- bouche sèche ou haleine fruitée (acétone)
- nausées (envie de vomir) ou vomissement.

Ces signes peuvent indiquer que vous souffrez d'un état très grave appelé acidocétose. Il s'agit d'une accumulation d'acide dans le sang parce que l'organisme dégrade les graisses au lieu du sucre. En l'absence de traitement, l'acidocétose peut entraîner un coma diabétique et, à terme, le décès.

Que faire si votre taux de sucre dans le sang est trop élevé :

- contrôlez votre taux de sucre dans le sang.
- recherchez la présence de corps cétoniques dans vos urines ou votre sang.
- appelez immédiatement un médecin.

Instructions d'utilisation

Avant de commencer à utiliser votre aiguille et votre stylo Kyinsu, **lisez toujours attentivement ces instructions** et discutez avec votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien de la façon d'injecter correctement Kyinsu.

Kyinsu est un stylo prérempli jetable contenant une solution injectable d'insuline icodec et de sémaglutide (**700 unités + 2 mg)/ml.**

Kyinsu est administré sous forme de « **doses unitaires** ».

Votre stylo délivre les doses par paliers de 10 doses unitaires.

En une seule injection, le stylo prérempli peut administrer des doses :

- à partir de 10 doses unitaires, correspondant à 10 unités d'insuline icodec + 0,029 mg de sémaglutide
- jusqu'à 350 doses unitaires, correspondant à 350 unités d'insuline icodec + 1 mg de sémaglutide

N'effectuez pas de conversion de votre dose. Le nombre de doses unitaires que vous sélectionnez correspond au chiffre affiché sur le compteur de dose.

Veillez à toujours vérifier l'étiquette de votre stylo pour vous assurer qu'il contient Kyinsu (700 unités + 2 mg)/ml.

Votre stylo est conçu pour être utilisé avec les aiguilles 30 G, 31 G et 32 G à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm.

Injection une fois par semaine

Stylo Kyinsu

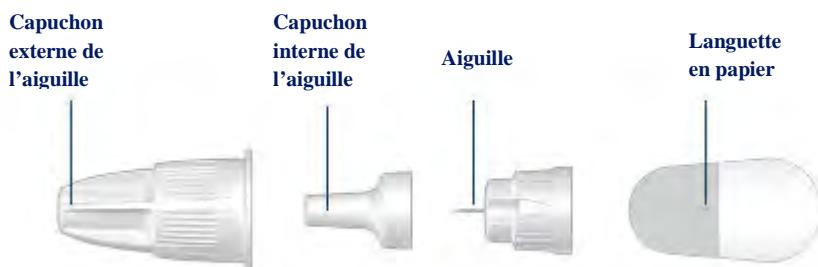
Remarque : Votre stylo peut être différent de l'exemple de stylo présenté sur les images. Ces instructions s'appliquent à tous les stylos Kyinsu.



À propos de vos aiguilles

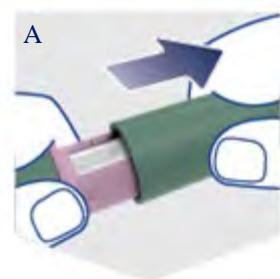
Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. Vérifiez l'écoulement comme décrit à « l'étape 2 » et utilisez une aiguille neuve pour chaque injection. Veillez à toujours retirer l'aiguille après chaque utilisation.

Aiguille NovoFine Plus (exemple)

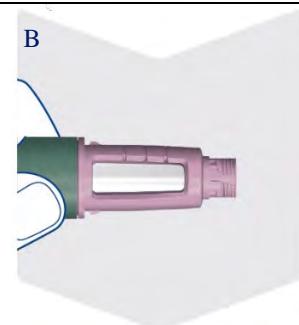


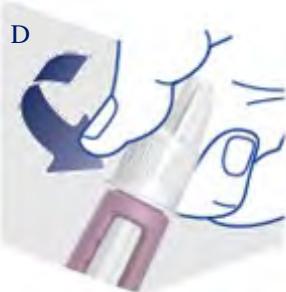
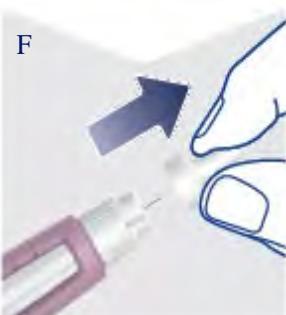
Étape 1 Préparation de votre stylo avec une nouvelle aiguille

- Vérifiez le nom et la concentration sur l'étiquette du stylo** pour vous assurer que votre stylo contient Kyinsu (700 unités + 2 mg)/ml.
- Retirez le capuchon du stylo.** Voir Figure A.



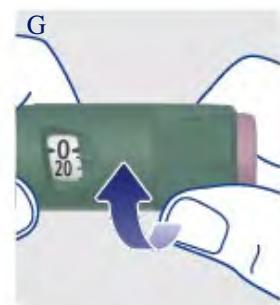
- Vérifiez toujours que la solution contenue dans le stylo est limpide et incolore ou presque incolore.**
- Regardez à travers la fenêtre du stylo. Si la solution paraît trouble ou contient des particules, n'utilisez pas le stylo. Voir Figure B.



<ul style="list-style-type: none"> Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection. Vérifiez que la languette en papier et le capuchon extérieur de l'aiguille ne sont pas endommagés. Si vous constatez des dommages, cela pourrait affecter la stérilité. Jetez l'aiguille et utilisez-en une nouvelle. Prenez une nouvelle aiguille et déchirez la languette. Ne fixez pas de nouvelle aiguille au stylo tant que vous n'êtes pas prêt(e) à faire l'injection. Voir Figure C. 	
<ul style="list-style-type: none"> Insérez l'aiguille de manière bien droite sur le stylo. Tournez jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée. Voir Figure D. 	
<ul style="list-style-type: none"> L'aiguille est protégée par deux capuchons. Vous devez retirer les deux capuchons. Si vous oubliez de retirer les deux capuchons, vous ne pourrez pas vous injecter de médicament. Retirez le capuchon externe de l'aiguille et mettez-le de côté. Vous en aurez besoin pour retirer l'aiguille du stylo en toute sécurité après l'injection. Voir Figure E. Retirez le capuchon intérieur de l'aiguille et jetez-le. Voir Figure F. Une goutte de la solution peut apparaître à la pointe de l'aiguille. Cela est normal, mais vous devez toujours vérifier l'écoulement de la solution avant chaque injection. Voir « Étape 2 ». N'utilisez jamais une aiguille pliée ou endommagée. 	 

Étape 2 Contrôlez l'écoulement avant chaque injection

- **Veillez à toujours contrôler l'écoulement avant chaque injection.** Ceci permet de vous assurer que vous recevrez la totalité de votre dose de Kyinsu.
- Tournez le sélecteur de dose dans le sens des aiguilles d'une montre jusqu'à ce que vous voyiez le premier repère (**10 doses unitaires**) sur le compteur de dose. Voir Figure G.
- Assurez-vous que le repère est aligné sur l'indicateur de dose. Voir Figure H.



- Maintenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.
- **Maintenez le bouton de dose enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose affiche **•0•**.** Le **•0•** doit s'aligner sur l'indicateur de dose.
- **Une goutte de la solution doit apparaître à la pointe de l'aiguille.** Cette goutte indique que votre stylo est prêt à l'emploi. Voir Figure I.
- **Si aucune goutte n'apparaît, vérifiez à nouveau l'écoulement.** Cela ne doit être fait que six fois au total.
- **S'il n'y a toujours pas de goutte**, votre aiguille pourrait être bouchée. Changez l'aiguille comme décrit dans « **Étape 5** » et « **Étape 1** ».
- Vérifiez ensuite à nouveau l'écoulement.
- **N'utilisez pas le stylo** si une goutte de solution n'apparaît toujours pas.



<p>Étape 3 Réglez votre dose</p> <ul style="list-style-type: none"> • Vérifiez que l'indicateur de dose est réglé sur 0. Voir Figure J. • Tournez le sélecteur de dose pour sélectionner la dose prévue, conformément aux instructions de votre infirmier/ère ou de votre médecin. Le compteur de dose indique la dose sélectionnée en doses unitaires. • Les numéros indiqués sur le compteur de dose vous guideront jusqu'à ce que vous atteigniez votre dose. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Votre stylo administre des doses par paliers de 10 doses unitaires, ce qui signifie que la dose peut être augmentée de 10 doses unitaires à la fois. • Vous pouvez entendre un « clic » chaque fois que vous tournez le sélecteur de dose. Ne réglez pas la dose en comptant le nombre de clics que vous entendez. • Si vous sélectionnez une dose incorrecte, vous pouvez tourner le sélecteur de dose dans un sens ou dans l'autre pour sélectionner la dose correcte. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Lorsque votre dose est alignée sur le curseur de dose, vous avez sélectionné votre dose. Assurez-vous de sélectionner la dose prévue. • Les images montrent des exemples sur la façon de choisir correctement votre dose. Voir Figure K. • Si le compteur de dose s'arrête lors de la sélection avant que vous n'atteigniez la dose prescrite, voir la section « Avez-vous suffisamment de médicament ? » sous ces instructions. 	
<p>Choisissez votre site d'injection</p> <ul style="list-style-type: none"> • Choisissez un site d'injection sur votre ventre (à une distance de 5 cm de votre nombril), les cuisses ou le haut des bras. • Vous pouvez réaliser l'injection dans la même zone du corps chaque semaine, mais assurez-vous que le point d'injection ne soit pas le même que celui utilisé pour l'injection précédente. 	

Étape 4 Injection de votre dose

- **Insérez totalement l'aiguille dans votre peau.** Voir Figure L.
- **Assurez-vous de pouvoir voir le compteur de dose.** Ne couvrez pas le compteur de dose et ne le touchez pas avec vos doigts. Cela pourrait arrêter l'injection.



- **Maintenez le bouton de dose enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose affiche $\text{•}0\text{•}$.**
- **Continuez à appuyer sur le bouton de dose avec l'aiguille insérée dans votre peau et comptez lentement jusqu'à 6.** Le $\text{•}0\text{•}$ doit s'aligner sur l'indicateur de dose. Voir la Figure M. Vous pouvez entendre ou sentir un clic lorsque le compteur de dose revient à $\text{•}0\text{•}$.



- **Retirez l'aiguille de votre peau,** puis relâchez le bouton de dose. Voir Figure N.
- Si l'aiguille est retirée plus tôt, un jet de la solution pourrait s'écouler de la pointe de l'aiguille et la dose complète ne sera pas administrée.
- Si du sang apparaît au niveau du site d'injection, appuyez légèrement sur la zone pour arrêter le saignement.
- Vous pourrez éventuellement voir une goutte de la solution à la pointe de l'aiguille après l'injection. Ceci est normal et n'affecte pas votre dose.



Étape 5 Après votre injection	
<ul style="list-style-type: none"> Insérez avec précaution l'extrémité de l'aiguille à l'intérieur du capuchon externe de l'aiguille, sur une surface plane, sans toucher l'aiguille ni le capuchon externe de l'aiguille. Voir Figure O. Une fois l'aiguille recouverte, emboîtez complètement et avec précaution le capuchon externe de l'aiguille. Le fait de ne pas recouvrir l'aiguille avec le capuchon externe de l'aiguille pourrait entraîner des blessures par piqûre d'aiguille. 	
<ul style="list-style-type: none"> Dévissez l'aiguille et jetez-la soigneusement selon les instructions de votre médecin, de votre infirmier/ère, de votre pharmacien ou des autorités locales. Voir Figure P. N'essayez jamais de remettre le capuchon interne de l'aiguille sur celle-ci. Vous risqueriez de vous piquer avec l'aiguille. Veillez à toujours retirer et à jeter l'aiguille immédiatement après chaque injection pour éviter toute obstruction des aiguilles, contamination, infection et dosage incorrect. Ne conservez jamais votre stylo avec l'aiguille fixée à celui-ci. 	
<ul style="list-style-type: none"> Remettez le capuchon sur votre stylo après chaque utilisation pour protéger la solution de la lumière. Voir Figure Q. Lorsque le stylo est vide, jetez-le sans aiguille, selon les instructions de votre médecin, de votre infirmier/ère, de votre pharmacien ou des autorités locales. La notice et l'emballage vide peuvent être jetés dans les ordures ménagères. 	

Avez-vous suffisamment de médicament ?

- **Si le compteur de dose s'arrête pendant la sélection avant que vous n'atteigniez votre dose,** cela signifie qu'il ne reste pas assez de médicament pour une dose complète. Le nombre indiqué sur le compteur de dose correspond à la quantité de médicament restant dans votre stylo.
- **Si vous avez besoin de plus de médicament que ce qui reste dans votre stylo,** vous pouvez diviser votre dose en utilisant deux stylos. Veillez à calculer correctement si vous divisez votre dose. Si vous avez un doute, jetez le stylo usagé et prenez la dose complète avec un nouveau stylo.
- **Si vous divisez la dose de manière erronée, vous injecterez trop peu ou trop de médicament, ce qui peut entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.**

Exemple :
100 doses unitaires nécessaires, le compteur de doses s'arrête à 70 doses unitaires.



Informations importantes

- **Les aiguilles sont à usage unique. Ne réutilisez jamais vos aiguilles,** car cela pourrait entraîner une obstruction des aiguilles, une contamination, une infection, une fuite du médicament et un dosage imprécis.
- **Prenez soin de votre stylo. Un manque de soin ou une mauvaise utilisation peut entraîner un dosage incorrect, ce qui peut entraîner une glycémie trop élevée ou trop basse.**
- **Le personnel soignant doit être très attentif lors de la manipulation d'aiguilles afin de prévenir les piqûres d'aiguilles et une infection.**
- **N'utilisez jamais ce stylo sans aide si vous êtes aveugle ou malvoyant et que ne pouvez pas suivre ces instructions.** Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l'utilisation du stylo Kyinsu.
- **Tenez toujours le stylo et les aiguilles hors de la vue et de la portée d'autres personnes, en particulier des enfants.**
- **Injectez Kyinsu une fois par semaine. Si vous n'utilisez pas Kyinsu conformément à la prescription, cela pourrait entraîner un taux de sucre dans le sang trop élevé ou trop bas.**
- **Si vous utilisez plus d'un type de médicament injectable, il est très important de vérifier le nom et la concentration de l'étiquette de votre stylo avant utilisation.**
- **Ne partagez jamais** votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes.

Entretien de votre stylo

- **Ne pas congeler Kyinsu. N'utilisez jamais Kyinsu s'il a été congelé. Jetez le stylo.**
- **Ne laissez pas tomber votre stylo et ne le heurtez pas contre des surfaces dures.**
- **Évitez d'exposer Kyinsu à la lumière directe du soleil.**
- **Conservez Kyinsu à l'abri de la chaleur, des micro-ondes et de la lumière.**
- **N'essayez pas de réparer votre stylo ou de le démonter.**
- **N'exposez pas votre stylo à la poussière, à la saleté ou à un liquide.**
- **Ne lavez pas votre stylo, ne le trempez pas et ne le graissez pas.** Il peut être nettoyé avec un détergent doux sur un chiffon humide.
- **Consultez le verso de cette notice pour lire les conditions de conservation de votre stylo.**