

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Kyinsu (700 jedinica + 2 mg)/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ml otopine sadrži 700 jedinica ikodek inzulina\* i 2 mg semaglutida\*.

Jedna napunjena brizgalica sadrži 300 jedinica ikodek inzulina i 0,86 mg semaglutida u 0,43 ml otopine.

Jedna napunjena brizgalica sadrži 700 jedinica ikodek inzulina i 2 mg semaglutida u 1 ml otopine.

Jedna napunjena brizgalica sadrži 1050 jedinica ikodek inzulina i 3 mg semaglutida u 1,5 ml otopine.

10 odmjernih koraka sadrži 10 jedinica ikodek inzulina i 0,029 mg semaglutida.

\*Proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama *Saccharomyces cerevisiae*.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (FlexTouch).

Bistra i bezbojna ili gotovo bezbojna izotonična otopina približne pH vrijednosti od 7,4.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Kyinsu je indiciran za liječenje odraslih osoba sa šećernom bolešću tipa 2 nedostatno kontroliranom bazalnim inzulinom ili agonistima receptora glukagonu sličnog peptida 1 (engl. *glucagon-like peptide 1*, GLP-1), kao dodatak dijeti i tjelovježbi uz peroralne antidijabetike.

Za rezultate ispitivanja s obzirom na kombinacije, učinke na kontrolu glikemije i ispitivane populacije vidjeti dijelove 4.4, 4.5 i 5.1.

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Kyinsu se primjenjuje supkutano jedanput tjedno.

Kyinsu treba primjenjivati na isti dan svaki tjedan. Kyinsu se može primijeniti u bilo koje doba dana.

Kyinsu se dozira u odmjernim koracima.

Deset (10) odmjernih koraka sadrži 10 jedinica ikodek inzulina i 0,029 mg semaglutida.

Brojčanik doze na brizgalici pokazuje broj odmjernih koraka.

Najveća preporučena tjedna doza iznosi 350 odmjernih koraka, tj. 350 jedinica ikodek inzulina i 1 mg semaglutida.

Kyinsu treba dozirati sukladno individualnim potrebama bolesnika. Preporučuje se optimizirati regulaciju glikemije prilagodbom doze na osnovi samostalnog praćenja razine glukoze u plazmi natašte.

Zbog dugog poluvijeka lijeka Kyinsu, prilagodba doze ne preporučuje se tijekom akutne bolesti niti ako bolesnici kratkoročno mijenjaju razinu tjelesne aktivnosti ili uobičajenu prehranu. U tim slučajevima bolesnike treba uputiti da se obrate svom liječniku za daljnje upute o drugim primjenjivim prilagodbama, npr. unosu glukoze ili promjenama drugih lijekova za snižavanje razine glukoze.

#### Uvođenje lijeka Kyinsu

Liječenje bazalnim inzulinom ili agonistom GLP-1 receptora mora se prekinuti prije uvođenja lijeka Kyinsu. Preporučena početna doza lijeka Kyinsu je 40 odmjenih koraka (40 jedinica ikodek inzulina i 0,114 mg semaglutida), nakon čega slijede individualne prilagodbe tjedne doze. Tijekom prelaska i u tjednima nakon toga preporučuje se učestalo pratiti razine glukoze.

Kada se Kyinsu dodaje liječenju sulfonilurejom, treba razmotriti prestanak liječenja sulfonilurejom ili smanjenje doze sulfonilureje.

#### *Prelazak s dnevno primjenjivanog bazalnog inzulina ili dnevno primjenjivanog agonista GLP-1 receptora*

Pri prelasku s dnevnog bazalnog inzulina ili dnevnog agonista GLP-1 receptora, liječenje lijekom Kyinsu treba uvesti dan nakon posljednje primijenjene doze prethodnog dnevnog režima (vidjeti dio 4.4).

Pri prelasku s dnevnog bazalnog inzulina na Kyinsu, mogu se razmotriti prilagodbe drugih antidijabetičkih lijekova. Potrebno je pomno pratiti razine glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

#### *Prelazak s bazalnog inzulina primjenjivanog jedanput tjedno*

Nema iskustva s prelaskom s tjednog bazalnog inzulina na Kyinsu. Pri prelasku s tjednog bazalnog inzulina, vrijeme uvođenja liječenja lijekom Kyinsu treba se temeljiti na razini glukoze u plazmi pojedinog bolesnika natašte tjedan dana nakon zadnje primijenjene doze tjednog bazalnog inzulina.

#### *Prelazak s agonista GLP-1 receptora primjenjivanog jedanput tjedno*

Pri prelasku s tjednog agonista GLP-1 receptora, liječenje lijekom Kyinsu treba uvesti tjedan dana nakon posljednje primijenjene doze prethodnog liječenja tjednim agonistom GLP-1 receptora.

#### Titracija doze

Kyinsu treba dozirati prema potrebama pojedinog bolesnika.

Preporučuje se optimizirati kontrolu glikemije prilagodbom doze jednom tjedno na temelju razine glukoze u plazmi natašte (vidjeti dio 5.1).

Dozu treba prilagoditi na temelju vrijednosti glukoze u plazmi natašte dobivenih samostalnim praćenjem na dan titracije i dva prethodna dana.

#### Propuštena doza

Ako se propusti doza, potrebno ju je primijeniti što prije. Ako je ta primjena još uvijek unutar 3 dana od propuštene doze, bolesnik može nastaviti s prvobitnim rasporedom doziranja jednom tjedno.

Ako je prošlo više od 3 dana, propuštenu dozu potrebno je primijeniti što je prije moguće. Režim doziranja jedanput tjedno će se zatim premjestiti na dan u tjednu na koji je sada primijenjena propuštena doza. Ako se želi zadržati prvobitno odabran dan primjene jedanput tjedno, razmak između sljedećih doza može se postupno produljivati kako bi se konačno dobio isti dan primjene.

## Posebne populacije

### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega preporučuje se češće praćenje glukoze.

Ne preporučuje se primjena lijeka Kyinsu u bolesnika sa završnim stadijem bolesti bubrega, zbog ograničenih podataka za monokomponentu semaglutid (vidjeti dio 5.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebna prilagodba doze za bolesnike s oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s oštećenjem funkcije jetre preporučuje se češće praćenje glukoze.

Iskustvo s primjenom lijeka Kyinsu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre je ograničeno.

Potreban je oprez kod liječenja tih bolesnika lijekom Kyinsu.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kyinsu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

## Način primjene lijeka

Samo za supkutanu primjenu.

Kyinsu se ne smije primjenjivati intravenski jer to može dovesti do teške hipoglikemije.

Kyinsu se ne smije primjenjivati intramuskularno jer to može promijeniti apsorpciju.

Kyinsu se ne smije upotrebljavati u inzulinskim infuzijskim pumpama.

Kyinsu se ne smije izvlačiti iz uloška napunjene brizgalice u štrcaljku (vidjeti dio 4.4).

Kyinsu se primjenjuje supkutanom injekcijom u bedro, nadlakticu ili trbušnu stijenku. Mjesta injiciranja unutar istog područja treba stalno mijenjati kako bi se smanjio rizik od lipodistrofije i kožne amiloidoze (vidjeti dio 4.4).

Bolesnike treba uputiti da uvijek upotrijebe novu iglu. Ponovna uporaba iste igle za brizgalicu povećava rizik od začepljenja igle, što može dovesti do primjene premale doze lijeka. U slučaju začepljenja igle, bolesnici moraju slijediti naputke navedene u uputama za uporabu na kraju upute o lijeku (vidjeti dio 6.6).

Kyinsu je dostupan u napunjenoj brizgalici.

Brojčanik doze prikazuje broj odmjernih koraka lijeka Kyinsu koji će se injicirati.

Nije potrebno ponovno izračunavanje doze.

Napunjene brizgalice lijeka Kyinsu mogu isporučiti sljedeće doze:

- Napunjena brizgalica od 0,43 ml isporučuje od 10 do 300 odmjernih koraka u jednom injiciranju, uz razine povećanja od po 10 odmjernih koraka.
- Napunjena brizgalica od 1 ml isporučuje od 10 do 350 odmjernih koraka u jednom injiciranju, uz razine povećanja od po 10 odmjernih koraka.
- Napunjena brizgalica od 1,5 ml isporučuje od 10 do 350 odmjernih koraka u jednom injiciranju, uz razine povećanja od po 10 odmjernih koraka.

Za daljnje informacije prije primjene vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatne tvari ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

#### **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

##### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

##### Općenito

Kyinsu se ne smije primjenjivati u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 1 niti za liječenje dijabetičke ketoacidoze.

Nema terapijskog iskustva u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca stupnja IV prema NYHA (engl. *New York Heart Association*).

##### Hipoglikemija

Hipoglikemija može nastupiti ako je doza lijeka Kyinsu viša od potrebne (vidjeti dijelove 4.5, 4.8 i 4.9).

Izostavljanje obroka ili neplanirana naporna tjelovježba mogu dovesti do hipoglikemije.

Teška hipoglikemija može dovesti do gubitka svijesti i/ili konvulzija te može uzrokovati privremeno ili trajno oštećenje funkcije mozga, pa čak i smrt.

Simptomi hipoglikemije obično se javljaju naglo. Oni mogu uključivati hladan znoj, hladnu blijedu kožu, umor, nervozu ili tremor, anksioznost, neuobičajen umor ili slabost, konfuziju, poteškoće s koncentracijom, omamljenost, izrazitu glad, promjene vida, glavobolju, mučninu i palpitacije.

U bolesnika u kojih je znatno poboljšana regulacija glukoze u krvi (primjerice, intenziviranim liječenjem), može doći do promjene uobičajenih upozoravajućih simptoma hipoglikemije te ih o tome treba primjereno savjetovati. U osoba koje dugo boluju od šećerne bolesti uobičajeni upozoravajući simptomi hipoglikemije mogu nestati.

Čimbenici koji povećavaju sklonost pojavi hipoglikemije zahtijevaju osobito pomno praćenje. U to se ubrajaju promjena tjelesne aktivnosti, promjena prehrane ili izostavljeni obroci, konzumiranje alkohola, istodobno liječenje određenim drugim lijekovima (vidjeti dio 4.5), bolest, poboljšana osjetljivost na inzulin (npr. uklanjanjem čimbenika stresa ili promjenom tjelesne težine), promjene u području injiciranja i određeni nekompenzirani endokrini poremećaji.

Produljeni učinak bazalnih inzulina može usporiti oporavak od hipoglikemije. Nakon pojave epizode hipoglikemije, bolesniku se savjetuje da pomno prati glukozu u krvi sve do oporavka.

##### Gastrointestinalne nuspojave

Primjena agonista GLP-1 receptora kao što je semaglutid, jedna od komponenti lijeka Kyinsu, može se povezati s gastrointestinalnim nuspojavama (vidjeti dio 4.8). To je potrebno uzeti u obzir pri liječenju bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega jer mučnina, povraćanje i proljev mogu uzrokovati dehidraciju koja može dovesti do pogoršanja bubrežne funkcije. Bolesnike je potrebno upozoriti na mogući rizik od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava i na to da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine.

##### Aspiracija povezana s općom anestezijom ili dubokom sedacijom

U bolesnika liječenih agonistima GLP-1 receptora koji su podvrgnuti općoj anesteziji ili dubokoj sedaciji zabilježeni su slučajevi plućne aspiracije. Stoga bi prije provođenja postupaka pod općom anestezijom ili dubokom sedacijom trebalo razmotriti povećan rizik od rezidualnog želučanog sadržaja zbog odgođenog pražnjenja želuca (vidjeti dio 4.8).

## Hiperglikemija

Incidencija hiperglikemijskih događaja bila je povećana za lijek Kyinsu u usporedbi s glargin inzulinom u kombinaciji s aspart inzulinom (4,1 % naspram 1,2 %) i ikodek inzulinom (4,2 % naspram 2,6 %). Za Kyinsu, većina hiperglikemijskih događaja prijavljena je tijekom prvih 12 tjedana liječenja. U bolesnika koji su prethodno liječeni višim dozama dnevnog bazalnog inzulina prije ispitivanja ( $\geq 40$  jedinica) i koji su imali viši početni glikirani hemoglobin A<sub>1c</sub> (HbA<sub>1c</sub>) ( $\geq 8,5$  %), glukoza u plazmi natašte povećala se do 3 mmol/l unutar prva dva tjedna nakon uvođenja lijeka Kyinsu, nakon čega su se te vrijednosti počele smanjivati, vraćajući se na početne vrijednosti od 7. do 9. tjedna i dostižući glikemijski cilj ( $< 7,2$  mmol/l) od 14. do 17. tjedna. Tijekom uvođenja liječenja potrebno je pažljivo pratiti vrijednost glukoze u krvi bolesnika. Početno povećanje razine glukoze u plazmi natašte povući će se nakon kontinuirane titracije (vidjeti dio 4.2).

Neodgovarajuće doziranje i/ili prestanak primjene antidijabetičkih lijekova može dovesti do hiperglikemije, a potencijalno i do dijabetičke ketoacidoze. Nadalje, istodobne bolesti, posebice infekcije, mogu dovesti do hiperglikemije te time uzrokovati povećanu potrebu za liječenjem antidijabeticima.

Obično se prvi simptomi hiperglikemije javljaju postupno tijekom nekoliko sati ili dana. Oni uključuju žeđ, učestalo mokrenje, mučninu, povraćanje, omamljenost, crvenu suhu kožu, suha usta, gubitak apetita kao i acetonski zadah. Neliječena hiperglikemija može u konačnici dovesti do dijabetičke ketoacidoze, što može biti smrtonosno. U teškoj hiperglikemiji potrebno je razmotriti primjenu brzodjelujućeg inzulina.

## Akutni pankreatitis

Kod primjene agonista GLP-1 receptora, uključujući semaglutid, primijećen je akutni pankreatitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primjenu lijeka Kyinsu, a ako se pankreatitis potvrdi, liječenje lijekom Kyinsu ne smije se ponovno započeti. Potreban je oprez kod primjene u bolesnika koji u anamnezi imaju pankreatitis.

## Dijabetička retinopatija

U bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih inzulinom i semaglutidom prethodno je zabilježen povećani rizik od razvoja komplikacija dijabetičke retinopatije. Bolesnike koji u anamnezi imaju dijabetičku retinopatiju stoga je potrebno pažljivo nadzirati i liječiti u skladu s kliničkim smjernicama. Naglo poboljšanje regulacije glukoze povezano je s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije (vidjeti dio 4.8), ali drugi mehanizmi se ne mogu isključiti. Nema iskustva s lijekom Kyinsu u bolesnika s nekontroliranom i potencijalno nestabilnom dijabetičkom retinopatijom ili makulopatijom, stoga se Kyinsu ne preporučuje u tih bolesnika.

Za ispitanike bez dijabetičke retinopatije na početku liječenja vidjeti dio 4.8.

## Reakcije preosjetljivosti

Trenutne alergijske reakcije na ikodek inzulin ili semaglutid mogu biti opasne po život.

U kliničkim ispitivanjima lijeka Kyinsu prijavljene su reakcije preosjetljivosti u bolesnika liječenih lijekom Kyinsu (vidjeti dio 4.8).

## Lipodistrofija i kožna amiloidoza (reakcije na mjestu injiciranja)

Bolesnike se mora savjetovati da stalno mijenjaju mjesto injiciranja kako bi se smanjio rizik od razvoja lipodistrofije i kožne amiloidoze (vidjeti dio 4.8). Postoji potencijalni rizik od odgođene apsorpcije inzulina i pogoršanja regulacije glikemije nakon primjene injekcija inzulina na područjima

na kojima su se javile te nuspojave. Prijavljeno je da iznenadna promjena mjesta injekcije sa zahvaćenog na nezahvaćeno područje dovodi do hipoglikemije. Nakon promjene mjesta injiciranja sa zahvaćenog na nezahvaćeno područje preporučuje se praćenje razine glukoze u krvi, a može se razmotriti i prilagodba doze antidijabetika.

#### Kombinacija pioglitazona s inzulinima

Prijavljeni su slučajevi zatajenja srca kod primjene pioglitazona u kombinaciji s inzulinom, osobito u bolesnika koji su imali rizične faktore za pojavu kongestivnog zatajenja srca. Ovo treba imati na umu ako se razmatra liječenje kombinacijom pioglitazona i lijeka Kyinsu. U slučaju primjene ove kombinacije, bolesnike treba pratiti zbog mogućih znakova i simptoma kongestivnog zatajenja srca, porasta tjelesne težine i edema. Liječenje pioglitazonom treba prekinuti ako dođe do bilo kakvog pogoršanja srčanih simptoma.

#### Izbjegavanje medikacijskih pogrešaka

Bolesnicima se mora objasniti da prije svakog injiciranja uvijek provjere naljepnicu na napunjenoj brizgalici kako bi izbjegli slučajne zamjene lijeka Kyinsu i drugih lijekova za šećernu bolest koji se injiciraju.

Bolesnici moraju vizualno provjeriti odabrane odmjerne korake na brojčaniku doze na napunjenoj brizgalici. Bolesnike koji su slijepi ili slabovidni mora se savjetovati da uvijek zatraže pomoć druge osobe koja ima dobar vid i koja je naučila koristiti napunjenu brizgalicu.

Kako bi izbjegli pogreške pri doziranju i moguće predoziranje, bolesnici i zdravstveni radnici nikada ne smiju koristiti štrcaljku za izvlačenje lijeka iz uloška u napunjenoj brizgalici.

U slučaju začepljenja igle, bolesnici moraju slijediti napatke navedene u uputama za uporabu na kraju upute o lijeku.

#### *Prelazak s drugog injektabilnog antidijabetika na lijek Kyinsu koji se daje jedanput tjedno*

Prilikom prelaska s drugog injektabilnog antidijabetika, može doći do medikacijskih pogrešaka u vidu npr. predoziranja ili pogrešaka u doziranju. Te pogreške mogu dovesti do hipoglikemije, hiperglikemije ili gastrointestinalnih nuspojava. Bolesnike koji prelaze s drugog antidijabetika koji se injicira dnevno ili jedanput tjedno mora se savjetovati da provjere injiciraju li točnu propisanu dozu jedanput tjedno. Bolesnike koji nisu sigurni koja je točna doza treba savjetovati da se obrate zdravstvenom radniku za daljnje upute.

#### Imunogenost

Primjena lijeka Kyinsu može uzrokovati stvaranje protutijela na ikodek inzulin i/ili semaglutid. U rijetkim slučajevima, prisutnost takvih protutijela može zahtijevati prilagodbu doze lijeka Kyinsu kako bi se korigirala sklonost hiperglikemiji ili hipoglikemiji (vidjeti dijelove 5.1 i 5.2).

#### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Za Kyinsu nisu provedena klinička ispitivanja o mogućim interakcijama s lijekovima, hranom ili alkoholom. Interakcije s drugim lijekovima utvrđene primjenom monokomponenti ikodek inzulina i semaglutida prikazane su u nastavku.

## Ikodek inzulin

Poznato je da niz lijekova stupa u interakciju s metabolizmom glukoze.

### Tvari koje mogu smanjiti potrebu za inzulinom

Antidijabetici, agonisti GLP-1 receptora, sulfonilureja, inhibitori monoaminooksidaze (MAO inhibitori), beta-blokatori, inhibitori angiotenzin konvertirajućeg enzima (ACE inhibitori), salicilati, anabolički steroidi i sulfonamidi.

### Tvari koje mogu povećati potrebu za inzulinom

Oralni kontraceptivi, tiazidi, glukokortikoidi, hormoni štitnjače, simpatomimetici, hormon rasta i danazol.

Oktreotid/lanreotid mogu ili povećati ili smanjiti potrebu za inzulinom.

Alkohol može pojačati ili smanjiti hipoglikemijski učinak inzulina.

Beta-blokatori mogu prikriti simptome hipoglikemije.

## Semaglutid

Semaglutid može odgoditi pražnjenje želuca i potencijalno utjecati na apsorpciju istodobno primijenjenih peroralnih lijekova. Mogući učinak semaglutida na apsorpciju istodobno primijenjenih peroralnih lijekova ispitan je za semaglutid u dozi od 1 mg pri izloženosti u stanju dinamičke ravnoteže.

Nisu opažene klinički značajne interakcije lijekova sa semaglutidom na temelju procijenjenih lijekova (varfarina i drugih kumarinskih derivata, paracetamola, peroralnih kontraceptiva, atorvastatina, digoksina i metformina). Stoga nije potrebna prilagodba doze kada se ti lijekovi primjenjuju istodobno sa semaglutidom.

- Varfarin i drugi kumarinski derivati: Nakon uvođenja liječenja semaglutidom u bolesnika liječenih varfarinom ili drugim kumarinskim derivatima preporučuje se učestalo praćenje međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised Ratio*, INR). Semaglutid nije promijenio ukupnu izloženost ili  $C_{\max}$  R- i S-varfarina nakon primjene jedne doze varfarina (25 mg) i nije bilo klinički značajnog utjecaja na farmakodinamičke učinke varfarina, na temelju izmjerenog međunarodnog normaliziranog omjera (INR). Međutim, prijavljeni su slučajevi smanjenog INR-a tijekom istodobne primjene acenokumarola i semaglutida.
- Paracetamol: Semaglutid odgađa brzinu pražnjenja želuca, što je procijenjeno na temelju farmakokinetike paracetamola tijekom testa sa standardiziranim obrokom. Nakon istodobne primjene semaglutida u dozi od 1 mg,  $AUC_{0-60\min}$  paracetamola smanjio se za 27 %, a  $C_{\max}$  za 23 %. Nije bilo utjecaja na ukupnu izloženost paracetamolu ( $AUC_{0-5h}$ ). Nije zabilježen klinički značajan učinak semaglutida na paracetamol. Nije potrebna prilagodba doze paracetamola kad se primjenjuje sa semaglutidom.
- Oralni kontraceptivi: Ne očekuje se da će semaglutid smanjiti učinkovitost oralnih kontraceptiva jer nije promijenio ukupnu izloženost etinilestradiolu i levonorgestrelu u klinički značajnoj mjeri pri istodobnoj primjeni kombiniranog oralnog kontraceptiva (0,03 mg etinilestradiola/0,15 mg levonorgestrela) i semaglutida. Nije bilo utjecaja na izloženost etinilestradiolu; izloženost levonorgestrelu povećana je za 20 % u stanju dinamičke ravnoteže. Nije bilo utjecaja na  $C_{\max}$  za bilo koju od tih djelatnih tvari.



- Atorvastatin: Semaglutid nije promijenio ukupnu izloženost atorvastatinu nakon primjene jedne doze atorvastatina (40 mg).  $C_{\max}$  atorvastatina smanjio se za 38 %. Procijenjeno je da to nije klinički značajno.
- Digoksin: Semaglutid nije promijenio ukupnu izloženost ili  $C_{\max}$  digoksina nakon primjene jedne doze digoksina (0,5 mg).
- Metformin: Semaglutid nije promijenio ukupnu izloženost ili  $C_{\max}$  metformina nakon primjene doze od 500 mg dvaput dnevno tijekom 3,5 dana.

#### **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

Nema dostupnih podataka o plodnosti, trudnoći i dojenju za Kyinsu.  
Upozorenja i mjere opreza utvrđene za monokomponente prikazane su u nastavku.

##### Žene reproduktivne dobi

Žene u reproduktivnoj dobi moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja te do 2 mjeseca nakon liječenja lijekom Kyinsu.

##### Trudnoća

Nema kliničkog iskustva s primjenom ikodek inzulina u trudnica. Ispitivanja utjecaja ikodek inzulina na reprodukciju u životinja nisu pokazala nikakve učinke u pogledu embriotoksičnosti i teratogenosti.

Podaci o primjeni semaglutida u trudnica su ograničeni. Ispitivanja utjecaja semaglutida na reprodukciju u životinja pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Stoga se, zbog nalaza za semaglutid u životinja i ograničenog kliničkog iskustva, Kyinsu ne smije primjenjivati tijekom trudnoće.

Ako bolesnica želi zatrudnjeti ili zatrudni, liječenje lijekom Kyinsu treba prekinuti.  
Liječenje lijekom Kyinsu treba prekinuti najmanje 2 mjeseca prije planirane trudnoće zbog dugog poluvijeka (vidjeti dio 5.2).

##### Dojenje

Nije poznato izlučuje li se ikodek inzulin u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u štakora pokazuju da se ikodek inzulin izlučuje u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče.

U štakora u laktaciji semaglutid se izlučivao u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojeno dijete.

Stoga se, zbog nalaza za monokomponente u štakora u laktaciji, Kyinsu ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

##### Plodnost

Učinak ikodek inzulina na plodnost u ljudi nije poznat. Ispitivanja utjecaja ikodek inzulina na reprodukciju u životinja ne ukazuju na bilo kakve štetne učinke na plodnost.

Učinak semaglutida na plodnost u ljudi nije poznat. Semaglutid nije utjecao na plodnost mužjaka u štakora. U ženki štakora zabilježeno je povećanje duljine estrusa i malo smanjenje broja ovulacija pri dozama povezanim s gubitkom tjelesne težine majke (vidjeti dio 5.3).

#### 4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Kyinsu ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima.

Bolesnikova sposobnost koncentracije i reagiranja može biti narušena zbog hipoglikemije ili hiperglikemije ili npr. zbog oštećenja vida. To može predstavljati rizik u situacijama u kojima su takve sposobnosti vrlo važne (npr. vožnja automobila ili rukovanje strojevima).

Bolesnicima treba savjetovati da poduzmu mjere kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom vožnje. To je osobito važno u osoba koje su slabo ili nimalo osviještene o upozoravajućim simptomima hipoglikemije te u osoba s učestalim epizodama hipoglikemije. U takvim slučajevima treba procijeniti je li preporučljivo upravljati vozilom.

#### 4.8 Nuspojave

##### Sažetak sigurnosnog profila

Sveukupno, sigurnosni profil za ikodek inzulin/semaglutid bio je u skladu sa sigurnosnim profilom monokomponenti. Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja ikodek inzulinom/semaglutidom bile su hipoglikemija i gastrointestinalne nuspojave, uključujući mučninu 20,1% i proljev 13,8% (vidjeti dio Opis odabranih nuspojava u nastavku).

##### Tablični popis nuspojava

Program kliničkog razvoja ikodek inzulina/semaglutida uključivao je 1325 bolesnika liječenih ikodek inzulinom/semaglutidom iz kliničkih ispitivanja faze 3a, u trajanju od po 52 tjedna.

Nuspojave povezane s ikodek inzulinom/semaglutidom dobivene iz kliničkih ispitivanja tablično su navedene u nastavku. Nuspojave su navedene preporučenim pojmovima (engl. *preferred terms*, PT) prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava (engl. *system organ class*, SOC) i prikazane su prema učestalosti na temelju kliničkih ispitivanja faze 3a. Učestalost nuspojava iskazuje se u skladu sa sljedećim kategorijama: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\,000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\,000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane redoslijedom padajuće ozbiljnosti.

**Tablica 1 Nuspojave**

| MedDRA klasifikacija organskih sustava | Vrlo često    | Često                                              | Manje često | Rijetko                             | Nepoznato |
|----------------------------------------|---------------|----------------------------------------------------|-------------|-------------------------------------|-----------|
| Poremećaji imunološkog sustava         |               | preosjetljivost <sup>1</sup>                       |             | anafilaktička reakcija <sup>7</sup> |           |
| Poremećaji metabolizma i prehrane      | hipoglikemija | smanjen apetit                                     |             |                                     |           |
| Poremećaji živčanog sustava            |               | glavobolja omaglica                                | disgeuzija  |                                     |           |
| Poremećaji oka                         |               | komplikacije dijabetičke retinopatije <sup>2</sup> |             |                                     |           |
| Srčani poremećaji                      |               | povećana srčana frekvencija <sup>3</sup>           |             |                                     |           |

| MedDRA<br>klasifikacija<br>organskih<br>sustava           | Vrlo često         | Često                                                                                                                                                                                           | Manje<br>često                                                                      | Rijetko                               | Nepoznato                           |
|-----------------------------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------|
| Poremećaji<br>probavnog<br>sustava                        | mučnina<br>proljev | povraćanje<br>bol u abdomenu <sup>4</sup><br>distenzija<br>abdomena<br>konstipacija<br>dispepsija<br>gastritis<br>gastroezofagealna<br>refluksna bolest<br>(GERB)<br>eruktacija<br>flatulencija | akutni<br>pankreatitis<br>odgođeno<br>pražnjenje<br>želuca <sup>7</sup>             |                                       | opstrukcija<br>crijeva <sup>8</sup> |
| Poremećaji<br>jetre i žuči                                |                    |                                                                                                                                                                                                 | kolelitijaza                                                                        |                                       |                                     |
| Poremećaji<br>kože i<br>potkožnog<br>tkiva                |                    |                                                                                                                                                                                                 |                                                                                     | lipodistrofija<br>kožna<br>amiloidoza | angioedem <sup>8</sup>              |
| Opći<br>poremećaji i<br>reakcije na<br>mjestu<br>primjene |                    | umor                                                                                                                                                                                            | reakcija na<br>mjestu<br>injiciranja <sup>5</sup><br>periferni<br>edem <sup>6</sup> |                                       |                                     |
| Pretrage                                                  |                    | povišena lipaza <sup>7</sup><br>povišena amilaza <sup>7</sup>                                                                                                                                   |                                                                                     |                                       |                                     |

<sup>1</sup>Grupni pojam koji obuhvaća nuspojave povezane s reakcijama preosjetljivosti kao što je osip.

<sup>2</sup>Grupni pojam koji obuhvaća nuspojave povezane s dijabetičkom retinopatijom.

<sup>3</sup>Grupni pojam koji obuhvaća nuspojave povezane s povećanom srčanom frekvencijom.

<sup>4</sup>Grupni pojam koji obuhvaća nuspojave povezane s bolovima u abdomenu.

<sup>5</sup>Grupni pojam koji obuhvaća nuspojave povezane s reakcijama na mjestu injiciranja.

<sup>6</sup>Grupni pojam koji obuhvaća nuspojave povezane s perifernim edemom.

<sup>7</sup>Nuspojave zapažene u ispitivanjima faze 3a s monoterapijom supkutanim semaglutidom.

<sup>8</sup>Iz izvješća o nuspojavama kod monoterapije supkutanim semaglutidom nakon stavljanja lijeka u promet.

## Opis odabranih nuspojava

### Hipoglikemija

U kliničkim ispitivanjima faze 3a s ikodek inzulinom/semaglutidom, teška hipoglikemija definirala se kao hipoglikemija povezana s teškim kognitivnim poremećajem koja za oporavak zahtijeva pomoć druge osobe, a klinički značajna hipoglikemija definirala se kao vrijednost glukoze u plazmi manja od 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 prethodno liječenih bazalnim inzulinom, udio bolesnika koji su prijavili teške ili klinički značajne epizode hipoglikemije bio je 7,1 % naspram 20,8 % (ikodek inzulin/semaglutid naspram ikodek inzulina) i 10,0 % naspram 58,5 % (ikodek inzulin/semaglutid naspram bazalno-bolusnog režima inzulina). U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 prethodno liječenih agonistima GLP-1 receptora udio bolesnika koji su prijavili teške ili klinički značajne epizode hipoglikemije bio je 3,5 % naspram 3,8 % (ikodek inzulin/semaglutid naspram supkutanog semaglutida).

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 prethodno liječenih bazalnim inzulinom, procijenjena stopa teških ili klinički značajnih epizoda hipoglikemije po bolesnik-godini izloženosti (engl. *patient years of exposure*, PYE) bila je 0,153 naspram 0,68 (ikodek inzulin/semaglutid naspram ikodek inzulina) i 0,257 naspram 2,18 (ikodek inzulin/semaglutid naspram bazalno bolusnog režima inzulina). U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 prethodno liječenih agonistima GLP-1 receptora, procijenjena stopa teških ili klinički značajnih epizoda hipoglikemije po bolesnik-godini izloženosti bila je 0,04 naspram 0,033 (ikodek inzulin/semaglutid naspram supkutanog semaglutida).

#### Gastrointestinalne nuspojave

U kliničkim ispitivanjima faze 3a mučnina se pojavila u 20,1 %, proljev u 13,8 %, a povraćanje u 9,1 % bolesnika tijekom liječenja ikodek inzulinom/semaglutidom.

U bolesnika prethodno liječenih agonistima GLP-1 receptora, udio bolesnika koji su prijavili mučninu iznosio je 11,7 % s ikodek inzulinom/semaglutidom u usporedbi s 11,5 % sa supkutanim semaglutidom, proljev 11,1 % naspram 12,4 %, a povraćanje 5,3 % naspram 6,5 %. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 prethodno liječenih bazalnim inzulinom udio bolesnika koji su prijavili mučninu iznosio je 23,8 % s ikodek inzulinom/semaglutidom u usporedbi s 3,9 % s ikodek inzulinom, proljev 15,8 % naspram 7,3 %, a povraćanje 10,6 % naspram 2,6 %. Udio bolesnika koji su prijavili mučninu bio je 21,8 % s ikodek inzulinom/semaglutidom u usporedbi s 2,4 % s bazalno-bolusnim režimom inzulina, proljev 12,6 % naspram 5,5 %, a povraćanje 10,0 % naspram 2,7 %.

Većina događaja bila je blage do umjerene težine s medijanom trajanja 2 do 4 dana, a prijavljivanje događaja smanjilo se tijekom vremena. Nuspojave su dovele do prestanka liječenja u 2,5 %, privremenog prekida u 1,7 % i smanjenja doze u 4,2 % bolesnika.

#### Komplikacije dijabetičke retinopatije

U dvogodišnjem kliničkom ispitivanju sa supkutanim semaglutidom sudjelovalo je 3297 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 i s visokim kardiovaskularnim rizikom, dugotrajnom šećernom bolešću i slabom regulacijom glukoze u krvi. Tijekom ovog ispitivanja događaji ocjenjeni kao komplikacije dijabetičke retinopatije pojavili su se u više bolesnika liječenih supkutanim semaglutidom (3,0 %) u usporedbi s placebom (1,8 %). To je zabilježeno u bolesnika liječenih inzulinom s poznatom dijabetičkom retinopatijom. Razlika u liječenju javila se rano i trajala je tijekom cijelog ispitivanja.

U ispitivanjima faze 3a ikodek inzulina/semaglutida s trajanjem liječenja od 52 tjedna u kojima je sudjelovalo 2637 bolesnika s dugotrajnom šećernom bolešću tipa 2, nuspojave povezane s dijabetičkom retinopatijom prijavljene su u 9,3 % sudionika liječenih ikodek inzulinom/semaglutidom i 8,1 % bolesnika liječenih komparatorima. U bolesnika koji nisu imali dijabetičku retinopatiju na početku liječenja, slučajevi dijabetičke retinopatije u 52. tjednu zabilježeni su u 5,2 % u skupini liječenoj ikodek inzulinom/semaglutidom i 3,8 % u skupini liječenoj komparatorima. Većina događaja bila je blaga ili umjerena bez znakova/simptoma i otkrivena je tijekom pregleda oka na kraju ispitivanja.

#### Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Na mjestu injekcije može doći do lipodistrofije (uključujući lipohipertrofiju i lipoatrofiju) i kožne amiloidoze koje mogu odgoditi lokalnu apsorpciju inzulina. Neprestano mijenjanje mjesta injiciranja unutar određenog područja injiciranja može pomoći u ublažavanju ili sprečavanju takvih reakcija (vidjeti dio 4.4).

### Povećana srčana frekvencija

Povećana srčana frekvencija primijećena je kod agonista GLP-1 receptora. U populaciji koja prethodno nije liječena semaglutidom u dva ispitivanja faze 3a, procijenjene srednje vrijednosti promjena pulsa s ikodek inzulinom/semaglutidom iznosile su 1,59 otkucaja u minuti (engl. *beats per minute*, bpm) naspram -0,12 bpm (ikodek inzulin/semaglutid naspram ikodek inzulina) odnosno 1,11 bpm naspram 0,67 bpm (ikodek inzulin/semaglutid naspram bazalno-bolusnog režima inzulina). U ispitivanju faze 3a u kojem se uspoređivao ikodek inzulin/semaglutid sa semaglutidom, procijenjena srednja vrijednost promjene pulsa iznosila je -1,11 bpm za ikodek inzulin/semaglutid i -0,40 bpm za semaglutid.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V](#).

## **4.9 Predoziranje**

Hipoglikemija i gastrointestinalne nuspojave mogu se razviti ako bolesnik primjenjuje više lijeka Kyinsu nego što je potrebno.

Hipoglikemija se može razviti kroz nekoliko stadija uznapredovalosti:

- Blage epizode hipoglikemije mogu se liječiti peroralnom primjenom glukoze ili drugih proizvoda koji sadrže šećer. Stoga se bolesniku preporučuje da sa sobom uvijek nosi proizvode koji sadrže šećer.
- Teške epizode hipoglikemije, u kojima si bolesnik ne može sam pomoći, mogu se liječiti glukagonom koji intramuskularno, supkutano ili intranazalno daje obučena osoba ili glukozom koju intravenski daje zdravstveni radnik. Ako bolesnik ne reagira na glukagon 10 do 15 minuta nakon primjene, mora se intravenski primijeniti glukoza. Kako bi se spriječilo ponavljanje hipoglikemije, po povratku svijesti u bolesnika se preporučuje peroralna primjena ugljikohidrata.

U slučaju gastrointestinalnih nuspojave, potrebno je uvesti odgovarajuće liječenje prema bolesnikovim kliničkim znakovima i simptomima. Možda će biti potrebno dulje razdoblje praćenja i liječenje gastrointestinalnih simptoma, uzimajući u obzir dugi poluvijek semaglutida od približno 1 tjedna.

## **5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA**

### **5.1 Farmakodinamička svojstva**

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za liječenje šećerne bolesti, inzulini i analozi za injiciranje, dugog djelovanja, ATK oznaka: A10AE57.

### Mehanizam djelovanja

Ikodek inzulin/semaglutid kombinira dvije djelatne tvari s komplementarnim mehanizmima djelovanja za poboljšanje regulacije glikemije: ikodek inzulin, analog bazalnog inzulina i semaglutid, agonist GLP-1 receptora.

### Ikodek inzulin

Spor i postojan učinak ikodek inzulina na snižavanje razine glukoze potaknut je vezanjem albumina, kao i smanjenim vezanjem na inzulinske receptore i klirensom. Produljeni poluvijek ikodek inzulina odražava depo ikodek inzulina u cirkulaciji i intersticijskom prostoru iz kojeg se ikodek inzulin polako i kontinuirano oslobađa i specifično veže na inzulinski receptor. Kada se ikodek inzulin veže za receptor ljudskog inzulina, ima iste farmakološke učinke kao i ljudski inzulin.

Primarno djelovanje inzulina, uključujući ikodek inzulin, je reguliranje metabolizma glukoze. Inzulin i njegovi analozi snižavaju glukozu u krvi aktiviranjem specifičnih inzulinskih receptora za poticanje perifernog unosa glukoze, osobito u skeletnim mišićima i masnom tkivu, kao i za inhibiranje proizvodnje glukoze u jetri. Inzulin također inhibira lipolizu i proteolizu te poboljšava sintezu proteina.

### Semaglutid

Semaglutid je analog GLP-1 s podudarnošću sekvence od 94 % s ljudskim GLP-1. Semaglutid djeluje kao agonist GLP-1 receptora koji se selektivno veže i aktivira GLP-1 receptor, ciljno mjesto nativnog GLP-1.

GLP-1 je fiziološki hormon s višestrukim djelovanjem u regulaciji glukoze i apetita te u kardiovaskularnom sustavu. Učinci na glukozu i apetit posebno su posredovani putem GLP-1 receptora u gušterači i mozgu.

Semaglutid snižava glukozu u krvi u ovisnosti o glukozi, poticanjem lučenja inzulina i snižavanjem lučenja glukagona kad je glukozu u krvi visoka. Mehanizam snižavanja glukoze u krvi također uključuje i blago odgođeno pražnjenje želuca u ranoj postprandijalnoj fazi. Tijekom hipoglikemije semaglutid smanjuje lučenje inzulina, ali ne remeti lučenje glukagona.

Semaglutid smanjuje tjelesnu težinu i količinu masnog tkiva sniženjem unosa energije koji obuhvaća općenito smanjeni apetit. Osim toga, semaglutid smanjuje želju za masnom hranom.

GLP-1 receptori eksprimiraju se i u srcu, krvnim žilama, imunološkom sustavu i bubrezima. Mehanizam djelovanja semaglutida je vjerojatno multifaktorski. Neizravni učinci se pokazuju povoljnim učinkom semaglutida na lipide u plazmi, sniženim sistoličkim krvnim tlakom te smanjenjem upale u kliničkim ispitivanjima, ali vjerojatno su uključeni i izravni učinci. U ispitivanjima na životinjama semaglutid ublažava razvoj ateroskleroze sprječavanjem progresije plaka aorte i smanjenjem upale u plaku.

Klinički podaci pokazali su da je semaglutid smanjio albuminuriju u bolesnika s bolešću bubrega.

### Farmakodinamički učinci

#### Ikodek inzulin/semaglutid

Utjecaj kombinacije ikodek inzulina i semaglutida na farmakodinamiku ikodek inzulina/semaglutida nije ispitan u kliničkom farmakološkom ispitivanju.

## Klinička djelotvornost i sigurnost

Sigurnost i djelotvornost ikodek inzulina/semaglutida procijenjene su u tri multinacionalna, randomizirana, aktivno kontrolirana klinička ispitivanja faze 3 s paralelnim skupinama. U tri klinička ispitivanja (COMBINE 1-3), primarni cilj bila je procjena regulacije glikemije mjerena promjenom vrijednosti HbA<sub>1c</sub> od početka ispitivanja do 52. tjedna. Ta su ispitivanja provedena s različitim populacijama bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2, definiranim njihovom prethodnim liječenjem antidijabeticima. Usporedne terapije sastojale su se od ikodek inzulina jedanput tjedno (COMBINE 1), supkutanog semaglutida u dozi od 1 mg (COMBINE 2) i bazalno-bolusnog režima koji se sastojao od glargin inzulina u dozi od 100 jedinica/ml i aspart inzulina (COMBINE 3).

U svim kliničkim ispitivanjima faze 3a početna doza ikodek inzulina/semaglutida iznosila je 40 odmjernih koraka (što odgovara 40 jedinica ikodek inzulina i 0,114 mg semaglutida), a doze su titrirane jednom tjedno s +/- 10 odmjernih koraka prema režimu titracije (vidjeti tablicu 2).

**Tablica 2: Režim titracije ikodek inzulina/semaglutida u ispitivanjima COMBINE 1-3**

| Glukoza u plazmi natašte                    |         |        | Prilagodba doze |
|---------------------------------------------|---------|--------|-----------------|
| Vrijednost za korištenje                    | mmol/l  | mg/dl  | Odmjerni koraci |
| Najniža vrijednost glukoze u plazmi natašte | < 4,4   | < 80   | -10             |
| Srednja vrijednost glukoze u plazmi natašte | 4,4-7,2 | 80-130 | 0               |
|                                             | > 7,2   | > 130  | +10             |

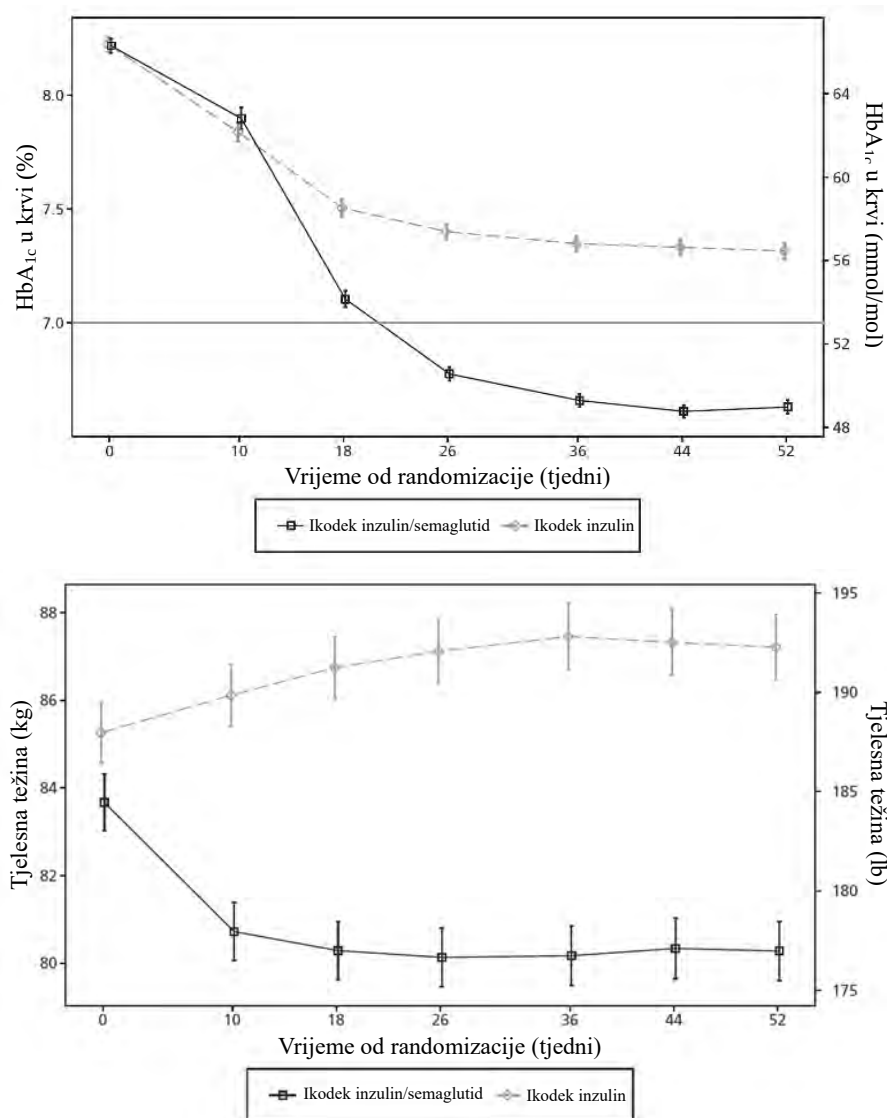
U kliničkim ispitivanjima faze 3 prilagodba doze temeljila se na srednjoj vrijednosti tri samostalno izmjerene vrijednosti glukoze u plazmi (engl. *self-measured plasma glucose*, SMPG) prije doručka koje su izmjerene na dan titracije i dva prethodna dana.

Klinička ispitivanja faze 3 u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 dopustila su održavanje trenutnog neinzulinskog antidijabetskog liječenja pri istoj razini doze, izuzev za glinide, sulfonlureje ili inhibitore DPP-4 koji su prekinuti.

### Prelazak s bazalnog inzulina: ikodek inzulin/semaglutid u usporedbi s bazalnim ikodek inzulinom jedanput tjedno (ispitivanje 4591- COMBINE 1)

Provedeno je randomizirano, otvoreno kliničko ispitivanje u trajanju od 52 tjedna u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno kontroliranom bazalnim inzulinom, koji su randomizirani na ikodek inzulin/semaglutid ili ikodek inzulin, uz peroralne antidijabetike (93,6 %) ili bez njih (6,4 %). Na početku ispitivanja, bolesnici su imali srednju vrijednost trajanja šećerne bolesti od 15,34 godine, srednju vrijednost HbA<sub>1c</sub> od 8,22 % i srednju vrijednost ITM-a od 29,90 kg/m<sup>2</sup>.

Ključni rezultati ispitivanja prikazani su na slici 1 i u tablici 3.



Srednja vrijednost (simbol)  $\pm$  standardna pogreška srednje vrijednosti (stupci pogreške).

**Slika 1 Srednja vrijednost promjene HbA<sub>1c</sub> po tjednu liječenja (gore) i tjelesne težine po tjednu liječenja (dolje) – COMBINE 1**

**Tablica 3 Rezultati otvorenog kliničkog ispitivanja (u trajanju od 52 tjedna) u kojem se ikodek inzulin/semaglutid primjenjivan jedanput tjedno uspoređivao s ikodek inzulinom primjenjivanim jedanput tjedno u sudionika sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno kontroliranom dnevnim bazalnim inzulinom – COMBINE 1**

|                                                                              | Ikodek<br>inzulin/semaglutid      | Ikodek inzulin |
|------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------|
| <b>N (potpuni skup podataka za analizu)</b>                                  | 646                               | 645            |
| <b>HbA<sub>1c</sub> (%)</b>                                                  |                                   |                |
| Početna vrijednost (srednja)                                                 | 8,22                              | 8,22           |
| Na kraju ispitivanja*                                                        | 6,67                              | 7,33           |
| Promjena u 52. tjednu u odnosu na početnu<br>vrijednost *                    | -1,55                             | -0,89          |
| Procijenjena razlika [95 % CI]                                               | -0,66 [-0,76; -0,57] <sup>a</sup> |                |
| <b>Bolesnici (%) koji su postigli ciljeve za HbA<sub>1c</sub></b>            |                                   |                |
| < 7 % bez hipoglikemije 2. ili 3. stupnja i bez<br>povećanja tjelesne težine | 55,7                              | 10,2           |



|                                                                                     | Ikodek<br>inzulin/semaglutid      | Ikodek inzulin |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|----------------|
| Procijenjeni omjer izgleda [95 % CI]                                                | 11,1 [8,22; 15,1] <sup>b</sup>    |                |
| <b>Glukoza u plazmi natašte (engl. <i>fasting plasma glucose</i>, FPG) (mmol/l)</b> |                                   |                |
| Na kraju ispitivanja*                                                               | 6,92                              | 7,06           |
| Promjena u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost*                               | -1,68                             | -1,54          |
| Procijenjena razlika [95 % CI]                                                      | -0,14 [-0,38; 0,10] <sup>b</sup>  |                |
| <b>Vrijeme u rasponu 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)</b>                         |                                   |                |
| 48. -52. tjedan*                                                                    | 73,3                              | 61,8           |
| Procijenjena razlika [95 % CI]                                                      | 11,5 [9,35; 13,7] <sup>b, c</sup> |                |
| <b>Tjelesna težina (kg)</b>                                                         |                                   |                |
| Početna vrijednost (srednja)                                                        | 83,67                             | 85,26          |
| Promjena u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost*                               | -3,70                             | 1,89           |
| Procijenjena razlika [95 % CI]                                                      | -5,59 [-6,14; -5,04] <sup>a</sup> |                |
| <b>Stope hipoglikemijskih epizoda na bolesnik-godinu izloženosti*</b>               |                                   |                |
| 2. ili 3. stupanj (% bolesnika*)                                                    | 7,1                               | 20,8           |
| Stopa hipoglikemije                                                                 | 0,153                             | 0,68           |
| Procijenjeni omjer stopa [95 % CI]                                                  | 0,22 [0,14; 0,36] <sup>a</sup>    |                |
| <b>Tjedna doza bazalnog inzulina (jedinice)</b>                                     |                                   |                |
| 50.-52. tjedan (srednja vrijednost)*                                                | 182                               | 355            |
| Procijenjena razlika [95 % CI]                                                      | -172 [-190; -155] <sup>b</sup>    |                |

\*Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata

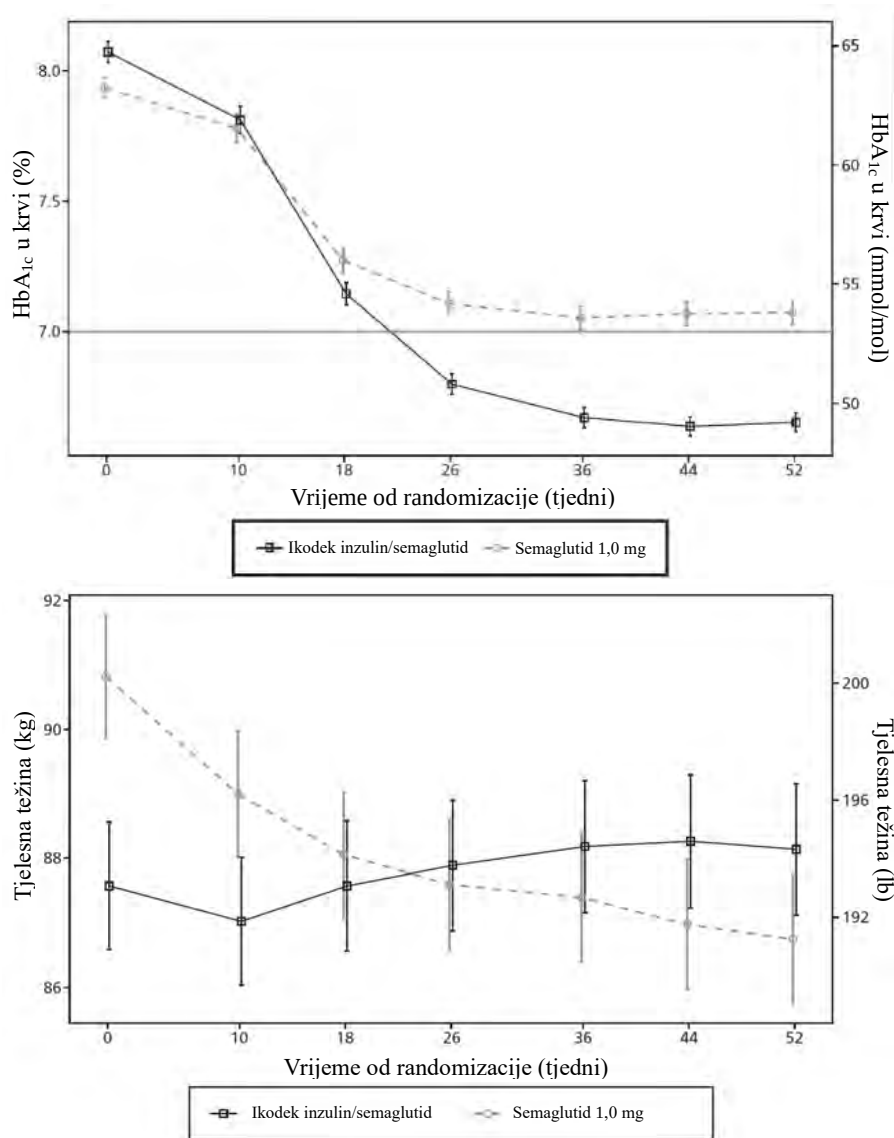
<sup>a</sup> Kontrolirano za višestrukost.

<sup>b</sup> Nije kontrolirano za višestrukost.

<sup>c</sup> 11,5 % odgovara otprilike 166 minuta više provedeno unutar raspona po danu.

**Prelazak s agonista GLP-1 receptora: ikodek inzulin/semaglutid u usporedbi s agonistom GLP-1 receptora (ispitivanje 4592-COMBINE 2)**

U randomiziranom, otvorenom kliničkom ispitivanju u trajanju od 52 tjedna sigurnost i djelotvornost ikodek inzulina/semaglutida uspoređene su sa semaglutidom primjenjivanim jedanput tjedno u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 koji su imali neodgovarajuću regulaciju glikemije agonistom GLP-1 receptora. U ispitivanju je procijenjena učinkovitost oba liječenja uz peroralne antidijabetike (95,6 %) ili bez njih (4,4 %). Na početku ispitivanja, bolesnici su imali srednju vrijednost trajanja šećerne bolesti od 12,64 godine, srednju vrijednost HbA<sub>1c</sub> od 8,0 % i srednju vrijednost ITM-a od 31,11 kg/m<sup>2</sup>.



Srednja vrijednost (simbol)  $\pm$  standardna pogreška srednje vrijednosti (stupci pogreške).

**Slika 2 Srednja vrijednost promjene HbA<sub>1c</sub> po tjednu liječenja (gore) i tjelesne težine po tjednu liječenja (dolje) – COMBINE 2**

**Tablica 4 Rezultati otvorenog kliničkog ispitivanja (u trajanju od 52 tjedna) u kojem se ikodek inzulin/semaglutid primjenjivan jedanput tjedno uspoređivao sa semaglutidom primjenjivanim jedanput tjedno u sudionika sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno kontroliranom agonistom GLP-1 receptora – COMBINE 2**

|                                                                                         |                                   |                   |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
|                                                                                         | Ikodek<br>inzulin/semaglutid      | Semaglutid 1,0 mg |
| N (potpuni skup podataka za analizu)                                                    | 342                               | 341               |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                                                                   |                                   |                   |
| Početna vrijednost (srednja)                                                            | 8,07                              | 7,93              |
| Na kraju ispitivanja *                                                                  | 6,65                              | 7,10              |
| Promjena u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost *                                  | -1,35                             | -0,90             |
| Procijenjena razlika [95 % CI]                                                          | -0,44 [-0,56; -0,33] <sup>a</sup> |                   |
| Bolesnici (%) koji su postigli ciljeve za HbA <sub>1c</sub>                             |                                   |                   |
| < 7 % bez hipoglikemije 2. ili 3. stupnja i bez povećanja tjelesne težine u 52. tjednu* | 30,2                              | 40,5              |

|                                                                | Ikodek<br>inzulin/semaglutid      | Semaglutid 1,0 mg |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------------|-------------------|
| Procijenjeni omjer izgleda [95 % CI]                           | 0,64 [0,46; 0,88] <sup>b</sup>    |                   |
| Glukoza u plazmi natašte (FPG) (mmol/l)                        |                                   |                   |
| Na kraju ispitivanja*                                          | 6,98                              | 8,05              |
| Promjena od početne vrijednosti*                               | -2,48                             | -1,41             |
| Procijenjena razlika [95 % CI]                                 | -1,07 [-1,37; -0,76] <sup>b</sup> |                   |
| Tjelesna težina (kg)                                           |                                   |                   |
| Početna vrijednost (srednja)                                   | 87,58                             | 90,82             |
| Promjena u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost*          | 0,84                              | -3,70             |
| Procijenjena razlika [95 % CI]                                 | 4,54 [3,84; 5,23] <sup>b</sup>    |                   |
| Stope hipoglikemijskih epizoda na bolesnik-godinu izloženosti* |                                   |                   |
| 2. ili 3. stupanj (% bolesnika*)                               | 3,5                               | 3,8               |
| Stopa hipoglikemije                                            | 0,0399                            | 0,0334            |
| Procijenjeni omjer stopa [95 % CI]                             | 1,20 [0,53; 2,69] <sup>b</sup>    |                   |

\* Srednja vrijednost dobivena metodom najmanjih kvadrata

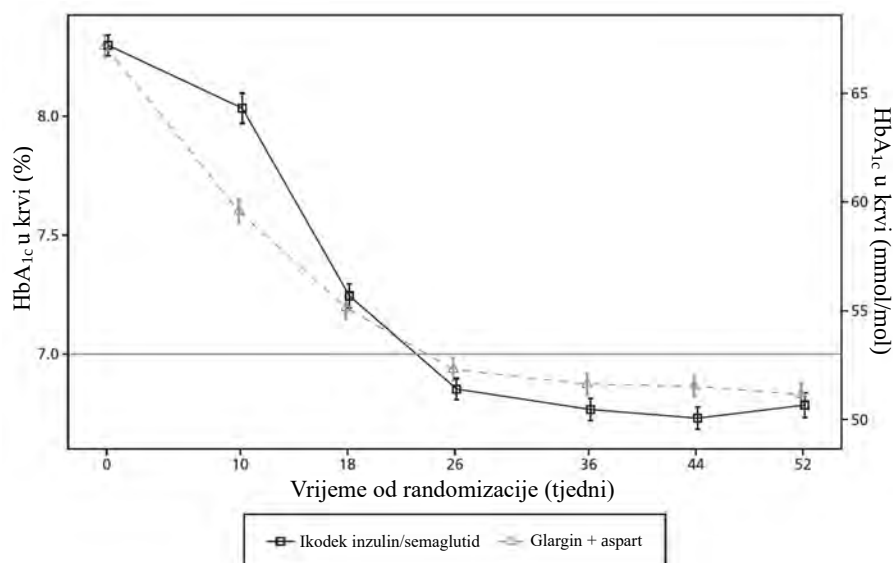
<sup>a</sup> Kontrolirano za višestrukost.

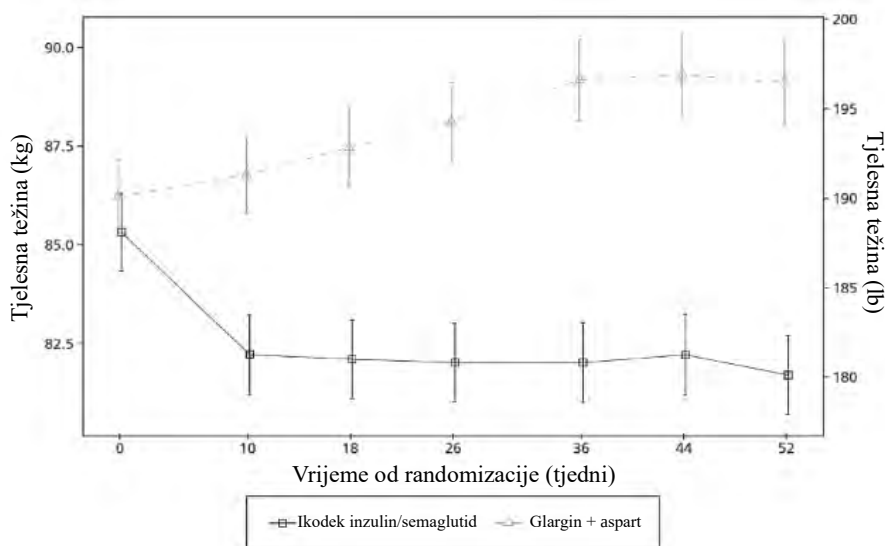
<sup>b</sup> Nije kontrolirano za višestrukost.

*Prelazak s inzulinskog režima uključujući bazalni inzulin: ikodek inzulin/semaglutid u usporedbi s bazalno-bolusnim režimom (ispitivanje 4593- COMBINE 3).*

Provedeno je randomizirano, otvoreno kliničko ispitivanje u trajanju od 52 tjedna u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno kontroliranom bazalnim inzulinom, koji su randomizirani na ikodek inzulin/semaglutid ili bazalno-bolusni režim inzulina, uz peroralne antidijabetike (95,3 %) ili bez njih (4,7 %). Bazalno-bolusni režim inzulina sastojao se od dnevnog bazalnog inzulina (glargin inzulina u dozi od 100 jedinica/ml) u kombinaciji s bolus inzulinom (aspart inzulinom). Na početku ispitivanja, bolesnici su imali srednju vrijednost trajanja šećerne bolesti od 14,42 godine, srednju vrijednost HbA<sub>1c</sub> od 8,30 % i srednju vrijednost ITM-a od 30,39 kg/m<sup>2</sup>.

Ključni rezultati ispitivanja prikazani su na slici 3 i u tablici 5.





Srednja vrijednost (simbol)  $\pm$  standardna pogreška srednje vrijednosti (stupci pogreške).

**Slika 3 Srednja vrijednost promjene HbA<sub>1c</sub> po tjednu liječenja (gore) i tjelesne težine po tjednu liječenja (dolje) – COMBINE 3**

**Tablica 5 Rezultati otvorenog kliničkog ispitivanja (u trajanju od 52 tjedna) u kojem se ikodek inzulin/semaglutid primjenjivan jedanput tjedno uspoređivao s dnevnim glargin inzulinom u kombinaciji s aspart inzulinom u sudionika sa šećernom bolešću tipa 2 nedovoljno kontroliranom dnevnim bazalnim inzulinom – COMBINE 3**

|                                                                           | Ikodek<br>inzulin/semaglutid       | Bazalno bolusni režim<br>inzulina |
|---------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| N (potpuni skup podataka za analizu)                                      | 340                                | 339                               |
| HbA <sub>1c</sub> (%)                                                     |                                    |                                   |
| Početna vrijednost (srednja)                                              | 8,30                               | 8,29                              |
| Kraj ispitivanja*                                                         | 6,83                               | 6,89                              |
| Promjena u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost*                     | -1,47                              | -1,40                             |
| Procijenjena razlika [95 % CI]                                            | -0,06 [-0,22; 0,09] <sup>a</sup>   |                                   |
| Bolesnici (%) koji su postigli ciljeve za HbA <sub>1c</sub>               |                                    |                                   |
| < 7 % bez hipoglikemije 2. ili 3. razine i bez povećanja tjelesne težine* | 50,1                               | 5,95                              |
| Procijenjeni omjer šansi [95 % CI]                                        | 15,9 [9,75; 25,8] <sup>c</sup>     |                                   |
| Glukoza u plazmi natašte (engl. fasting plasma glucose, FPG) (mmol/l)     |                                    |                                   |
| Kraj ispitivanja*                                                         | 7,12                               | 7,10                              |
| Promjena u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost*                     | -1,56                              | -1,58                             |
| Procijenjena razlika [95 % CI]                                            | 0,02 [-0,34; 0,38] <sup>c</sup>    |                                   |
| Vrijeme u rasponu 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)                      |                                    |                                   |
| 48. -52. tjedan*                                                          | 68,6                               | 66,4                              |
| Procijenjena razlika [95 % CI]                                            | 2,21 [-0,86; 5,27] <sup>c, d</sup> |                                   |
| Tjelesna težina (kg)                                                      |                                    |                                   |
| Početna vrijednost (srednja)                                              | 85,32                              | 86,22                             |
| Promjena u 52. tjednu u odnosu na početnu vrijednost*                     | -3,56                              | 3,16                              |
| Procijenjena razlika [95 % CI]                                            | -6,72 [-7,58; -5,86] <sup>b</sup>  |                                   |
| Stope hipoglikemijskih epizoda na bolesnik-godinu izloženosti*            |                                    |                                   |
| 2. ili 3. razina (% bolesnika*)                                           | 10,0                               | 58,5                              |

|                                      | Ikodek<br>inzulin/semaglutid   | Bazalno bolusni režim<br>inzulina |
|--------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------------|
| Stopa hipoglikemije                  | 0,257                          | 2,18                              |
| Procijenjeni omjer stopa [95 % CI]   | 0,12 [0,08; 0,17] <sup>b</sup> |                                   |
| Tjedna doza inzulina (ukupna) (j.)   |                                |                                   |
| 50.-52. tjedan (srednja vrijednost)* | 196                            | 466                               |
| Procijenjena razlika [95 % CI]       | -270 [-303; -236] <sup>b</sup> |                                   |

\* Srednja vrijednost procijenjena metodom najmanjih kvadrata

<sup>a</sup> Kontrolirano za višestrukost. Granica neinferiornosti od 0,3 %.

<sup>b</sup> Kontrolirano za višestrukost.

<sup>c</sup> Nije kontrolirano za višestrukost.

<sup>d</sup> 2,21 % odgovara približno 31 minuti dnevno više unutar raspona.

<sup>e</sup> Cjelokupna tjedna doza inzulina za komparator uključuje bolus i bazalni inzulin.

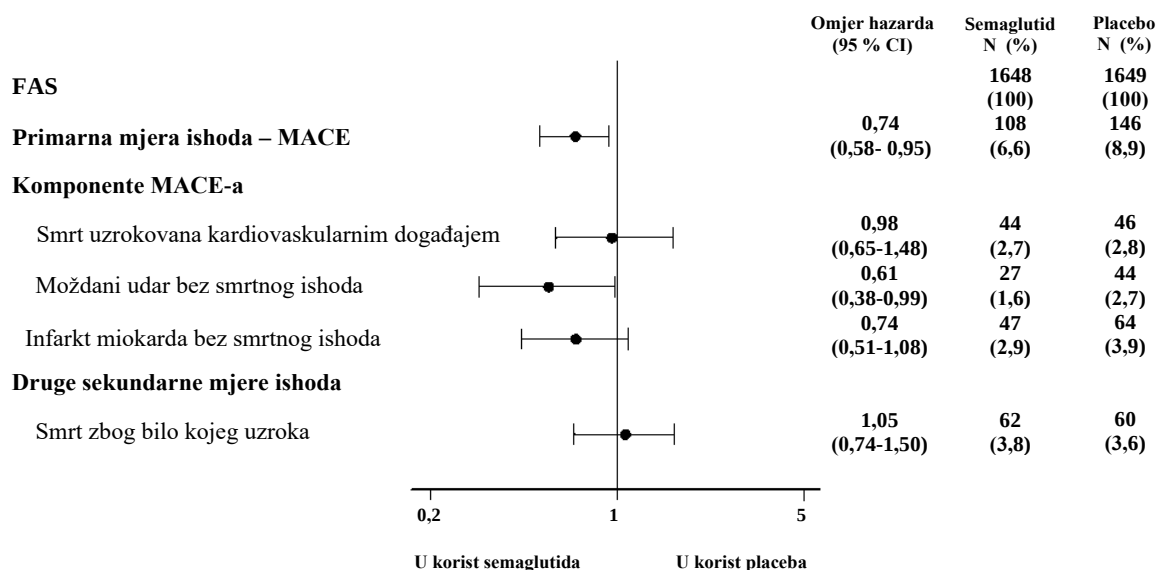
### Kardiovaskularni ishodi u programu SUSTAIN (semaglutid)

Nisu provedena klinička ispitivanja kardiovaskularnih ishoda s ikodek inzulinom/semaglutidom. Učinak semaglutida, jedne od komponenti ikodek inzulina/semaglutida, na kardiovaskularne događaje u odraslih sa šećernom bolešću tipa 2 koji su imali ustanovljenu kardiovaskularnu (KV) bolest ili su bili izloženi riziku od kardiovaskularne bolesti, procijenjen je u ispitivanju SUSTAIN 6 (ispitivanje kardiovaskularnog ishoda sa supkutanim semaglutidom primjenjivanim jedanput tjedno).

Ispitivanje SUSTAIN 6 bilo je placebom kontrolirano, dvostruko slijepo ispitivanje u trajanju od 104 tjedna provedeno u 3297 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 s visokim kardiovaskularnim rizikom. Ti su bolesnici randomizirani na supkutani semaglutid u dozi od 0,5 mg jedanput tjedno, supkutani semaglutid u dozi od 1 mg jedanput tjedno ili odgovarajući placebo uz standard skrbi, a nakon toga su praćeni tijekom 2 godine.

Distribucija prema dobi u ispitivanoj populaciji bila je: 1598 bolesnika (48,5 %) ≥ 65 godina, 321 (9,7 %) ≥ 75 godina te 20 (0,6 %) ≥ 85 godina. Bilo je 2358 bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ili blagim oštećenjem funkcije bubrega, 832 s umjerenim te 107 s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili završnim stadijem bolesti bubrega. Bilo je 61 % muških, srednja vrijednost dobi iznosila je 65 godina, a srednja vrijednost ITM-a 33 kg/m<sup>2</sup>. Srednja vrijednost trajanja šećerne bolesti iznosila je 13,9 godina.

Primarna mjera ishoda bilo je vrijeme od randomizacije do prvog nastupa bilo kojeg velikog kardiovaskularnog štetnog događaja (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE): smrti uzrokovane kardiovaskularnim događajem, infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda (slika 4).



**Slika 4 Grafikon raspona pouzdanosti (engl. *forest plot*): analize vremena do prve pojave kompozitnog ishoda, njegovih sastavnica i smrti zbog bilo kojeg uzroka (SUSTAIN 6)**

#### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja ikodek inzulina/semaglutida u svim podskupinama pedijatrijske populacije za šećernu bolest tipa 2 (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

#### Imunogenost

U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 liječenje ikodek inzulinom/semaglutidom izazvalo je razvoj protutijela na lijek (engl. *anti-drug antibody*, ADA) protiv supkutanog ikodek inzulina i semaglutida. U bolesnika koji prethodno nisu liječeni inzulinom, 68,2 % razvilo je protutijela na ikodek inzulin (COMBINE 2). U bolesnika prethodno liječenih inzulinom, 72,5 % razvilo je protutijela na ikodek inzulin (COMBINE 1). Većina bolesnika pozitivnih na protutijela na ikodek inzulin također je imala unakrsnu reakciju s ljudskim inzulinom. Titri ADA dosegli su vrhunac rano nakon 6-10 tjedana liječenja i nakon toga su se smanjili.

Čini se da protutijela na ikodek inzulin nisu bila povezana s povećanim rizikom od reakcija na mjestu injiciranja, epizoda preosjetljivosti ili hipoglikemije. Zbog ograničenog broja slučajeva nije bilo moguće donijeti čvrste zaključke u vezi s korelacijom između promjene titara protutijela u odnosu na početnu vrijednost i parametara djelotvornosti. Međutim, nalazi imunogenosti nakon 26 tjedana u razvojnom programu za ikodek inzulin nisu ukazali na korelaciju između promjene protutijela na ikodek inzulin i parametara djelotvornosti.

Do razvoja protutijela na semaglutid kod liječenja ikodek inzulinom/semaglutidom došlo je rijetko jer je samo 1,4 % razvilo protutijela na semaglutid, uglavnom prolazne prirode. Broj slučajeva bio je prenizak kako bi se omogućile odgovarajuće procjene povezanosti s parametrima djelotvornosti i sigurnosti. U kliničkom razvojnom programu za supkutani semaglutid nije utvrđen učinak na izloženost semaglutidu, HbA<sub>1c</sub> ili sigurnosni profil semaglutida te se nije uočila povezanost s nuspojavama vezanim za imunogenost.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

Sljedeće odražava farmakokinetička svojstva ikodek inzulina/semaglutida, osim ako nije navedeno da su predstavljeni podaci dobiveni primjenom samo ikodek inzulina ili semaglutida.

Farmakokinetički profil ikodek inzulina/semaglutida u skladu je s doziranjem jedanput tjedno, a klinička koncentracija ikodek inzulina i semaglutida u stanju dinamičke ravnoteže postiže se nakon 3-4 tjedna tjedne primjene.

Učinak ADA ne smatra se klinički značajnim za farmakokinetiku semaglutida ili ikodek inzulina.

### Apsorpcija

U kliničkim farmakološkim ispitivanjima nije bilo klinički značajnog utjecaja na ukupnu izloženost (relativnu bioraspoloživost) ikodek inzulinu i semaglutidu kada su se primjenjivali kao ikodek inzulina/semaglutid u usporedbi sa zasebnom primjenom ikodek inzulina i semaglutida.

Nisu opažene klinički značajne razlike u procijenjenoj maksimalnoj koncentraciji i vremenu do maksimalne koncentracije ikodek inzulina nakon primjene ikodek inzulina/semaglutida i zasebne primjene ikodek inzulina.

Maksimalna koncentracija semaglutida bila je viša (do 2 puta nakon jednokratne doze i procijenjena na 1,5 puta u stanju dinamičke ravnoteže), a vrijeme do maksimalne koncentracije nastupilo je ranije nakon primjene ikodek inzulina/semaglutida u usporedbi sa zasebnom primjenom semaglutida.

### Distribucija

Ikodek inzulina i semaglutid u velikoj mjeri se vežu za proteine plazme (> 99 % za oboje).

### Biotransformacija

Razgradnja ikodek inzulina slična je razgradnji humanog inzulina; svi nastali metaboliti su neaktivni.

Semaglutid se u velikoj mjeri metabolizira proteolitičkom razgradnjom peptidne okosnice i sekvencijalnom beta oksidacijom bočnog lanca masnih kiselina. Enzimski neutralna endopeptidaza (NEP) trebala bi sudjelovati u metabolizmu semaglutida.

### Eliminacija

Ikodek inzulina i semaglutid imaju poluvijek eliminacije od približno 1 tjedna nakon supkutane primjene.

U kliničkom ispitivanju s jednokratnom supkutanom dozom radioaktivno obilježenog semaglutida utvrđeno je da su primarni putevi izlučivanja materijala povezanog sa semaglutidom bili putem urina i stolice; približno 2/3 materijala povezanog sa semaglutidom izlučeno je urinom, a približno 1/3 u stolici. Približno 3 % doze izlučeno je kao nepromijenjeni semaglutid putem urina. U bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 klirens semaglutida bio je približno 0,05 l/h. Uz poluvijek eliminacije od približno 1 tjedna, semaglutid će biti prisutan u krvotoku otprilike 5 tjedana nakon posljednje doze.

### Linearnost/nelinearnost

Izloženost ikodek inzulinu povećava se proporcionalno dozi ikodek inzulina/semaglutida unutar ispitivanog raspona doze (40-350 j.). Izloženost semaglutidu povećava se približno proporcionalno dozi ikodek inzulina/semaglutida unutar ispitivanog raspona doze (0,1-1 mg).

### Posebne populacije

#### *Dob, spol i etničko podrijetlo*

Dob (22-87 godina), spol, rasa (bijelci, crnci ili Afroamerikanci, Kinezi, Japanci i drugi Azijci) i etnička pripadnost (hispanika ili latino, nehispanika ili nelatino) nisu imali klinički značajnog učinka

na farmakokinetiku ikodek inzulina/semaglutida na temelju rezultata populacijske farmakokinetičke analize.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Sveukupno, na temelju populacijske farmakokinetičke analize, farmakokinetička svojstva ikodek inzulina i semaglutida nakon primjene ikodek inzulina/semaglutida su očuvana i nema klinički značajne razlike između ispitanika s normalnom funkcijom bubrega i bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, iako je iskustvo u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti ograničeno.

##### *Ikodek inzulin*

Ne postoje razlike u farmakokinetici ikodek inzulina između zdravih ispitanika i bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega.

##### *Semaglutid*

Oštećenje funkcije bubrega ne utječe na farmakokinetiku semaglutida na klinički značajan način. To je pokazano za jednokratnu supkutanu dozu od 0,5 mg semaglutida za bolesnike s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega (blago, umjereno, teško ili bolesnici na dijalizi) u usporedbi sa ispitanicima s normalnom funkcijom bubrega. To je pokazano i za ispitanike sa šećernom bolešću tipa 2 i oštećenjem funkcije bubrega na temelju podataka iz ispitivanja faze 3a, iako je iskustvo s bolesnicima sa završnim stadijem bubrežne bolesti bilo ograničeno.

#### Oštećenje funkcije jetre

##### *Ikodek inzulin*

Ne postoje razlike u farmakokinetici ikodek inzulina između zdravih ispitanika i bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

##### *Semaglutid*

Oštećenje funkcije jetre nije imalo nikakav utjecaj na izloženost semaglutidu. Farmakokinetika semaglutida procijenjena je u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre (blago, umjereno, teško) u usporedbi s ispitanicima s normalnom funkcijom jetre u kliničkom ispitivanju s jednokratnom supkutanom dozom od 0,5 mg semaglutida.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci za inzulin ikodek/semaglutid ne ukazuju na posebne sigurnosne probleme za ljude na temelju ispitivanja toksičnosti ponovljenih doza.

##### *Ikodek inzulin*

Neklinički podaci o monokomponenti ikodek inzulinu ne ukazuju na posebne sigurnosne probleme za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza i reproduktivne toksičnosti. Omjer mitogenog i metaboličkog potencijala ikodek inzulina usporediv je s onim za humani inzulin.

##### *Semaglutid*

Neklinički podaci o monokomponenti semaglutidu ne ukazuju na posebne sigurnosne probleme za ljude na temelju ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti.

Nesmrtonosni tumori C-stanica štitnjače u glodavaca predstavljaju učinak skupine za agoniste GLP-1 receptora. U 2-godišnjim ispitivanjima kancerogenosti u štakora i miševa semaglutid je uzrokovao tumore C-stanica štitnjače pri klinički značajnim izlaganjima. Nisu zabilježeni nikakvi drugi tumori povezani s liječenjem. Tumori C-stanica u glodavaca uzrokovani su ne-genotoksičnim, specifičnim mehanizmom posredovanim GLP-1 receptorom, na koji su glodavci osobito osjetljivi. Važnost tih nalaza za ljude smatra se malom, ali se ne može u potpunosti isključiti.



Ispitivanja plodnosti u štakora pokazala su da semaglutid nije utjecao na reproduktivno ponašanje ni na plodnost mužjaka. U ženki štakora zabilježeno je produljenje estrusa i malo smanjenje *corpora lutea* (ovulacija) pri dozama povezanim s gubitkom tjelesne težine majke.

U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja u štakora, semaglutid je uzrokovao embriotoksičnost pri razinama ispod klinički značajnih izloženosti. Semaglutid je uzrokovao značajna smanjenja tjelesne težine majke i smanjenje preživljenja i rasta embrija. U fetusa su zabilježene velike koštane i visceralne malformacije, uključujući učinke na duge kosti, rebra, kralješke, rep, krvne žile i moždane komore. Mehanističke procjene ukazale su da je embriotoksičnost uključivala receptorom GLP-1 posredovano oštećenje opskrbe hranjivim tvarima za embrio putem žumanjčane vreće štakora. Zbog različite anatomije i funkcije žumanjčane vreće među vrstama te zbog nepostojanja eksprimiranja receptora GLP-1 u žumanjčanoj vreći neljudskih primata, smatra se da je malo vjerojatno da bi taj mehanizam mogao biti značajan za ljude. Međutim, direktan učinak semaglutida na fetus ne može se isključiti.

U ispitivanjima razvojne toksičnosti u kunića i makaki majmuna zabilježen je povećani broj prekida trudnoće i malo povećana incidencija fetalnih abnormalnosti pri klinički značajnim izlaganjima. Ti su se rezultati poklopili sa značajnim gubitkom težine majki do 16 %. Nije poznato jesu li ti učinci povezani s manjim unosom hrane majki kao izravnim GLP-1 učinkom.

Postnatalni rast i razvoj procijenjeni su u makaki majmuna. Mladunčad je bila malo manja pri porodu, ali se oporavila tijekom razdoblja laktacije.

U mladih štakora semaglutid je uzrokovao kasnije seksualno sazrijevanje u mužjaka i ženki. Ta kašnjenja nisu imala učinak na plodnost i reproduktivni kapacitet bilo kojeg spola, kao ni na sposobnost ženki da održe trudnoću.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

cinkov acetat  
glicerol (E 422)  
fenol  
metakrezol  
natrijev klorid  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (E 524)  
kloridna kiselina (za podešavanje pH) (E 507)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

Kyinsu se ne smije dodavati u infuzijske otopine.

### **6.3 Rok valjanosti**

3 godine.

### Rok valjanosti nakon prvog otvaranja brizgalice

Nakon prvog otvaranja ili ako se nosi kao rezerva, lijek se može čuvati najviše:

- 6 tjedana (Kyinsu (700 jedinica + 2 mg)/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (0,43 ml).
- 8 tjedana (Kyinsu (700 jedinica + 2 mg)/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici (1,5 ml i 1 ml).

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C.

Može se čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

#### Prije prvog otvaranja

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati. Držati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

#### Nakon prvog otvaranja ili ako se lijek nosi kao rezerva

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

0,43 ml, 1 ml ili 1,5 ml otopine u ulošku (staklo tipa 1) s klipom (klorobutil) i pokrovom od laminirane gume (bromobutil) koji se nalazi se u jednokratnoj, višedoznoj napunjenoj brizgalici od polipropilena, polioksimetilena, polikarbonata-akrilonitril butadien stirena i akrilonitril butadien stirena.

Napunjena brizgalica namijenjena je primjeni s jednokratnim iglama od 30G, 31G ili 32G, duljine do 8 mm.

Tijelo brizgalice zelene je boje, a naljepnica brizgalice ružičaste je boje s plavim okvirom u kojem je istaknuta jačina formulacije. Vanjsko pakiranje ružičaste je boje, a jačina formulacije naznačena je u plavom okviru.

#### Veličine pakiranja

##### *Kyinsu napunjena brizgalica koja sadrži 300 jedinica ikodek inzulina i 0,86 mg semaglutida u 0,43 ml otopine*

- 1 napunjena brizgalica bez igala.
- 1 napunjena brizgalica sa 6 jednokratnih igala NovoFine Plus.

##### *Kyinsu napunjena brizgalica koja sadrži 700 jedinica ikodek inzulina i 2 mg semaglutida u 1 ml otopine*

- 1 napunjena brizgalica bez igala.
- 1 napunjena brizgalica s 9 jednokratnih igala NovoFine Plus.

##### *Kyinsu napunjena brizgalica koja sadrži 1050 jedinica ikodek inzulina i 3 mg semaglutida u 1,5 ml otopine*

- 1 napunjena brizgalica bez igala.
- 1 napunjena brizgalica s 9 jednokratnih igala NovoFine Plus.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

## **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Ovaj lijek smije primjenjivati samo jedna osoba.

Kyinsu se ne smije primijeniti ako otopina ne izgleda bistro i bezbojno ili gotovo bezbojno.

Kyinsu koji je bio zamrznut ne smije se primijeniti.

Prije svake primjene injekcije uvijek se mora pričvrstiti nova igla.

Ista se igla ne smije ponovno upotrijebiti. Igle se moraju baciti odmah nakon uporabe.

U slučaju začepljenja igle, bolesnici moraju slijediti naputke navedene u uputama za uporabu na kraju upute o lijeku.

Za detaljnije upute za uporabu, vidjeti kraj upute o lijeku.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

## **7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

## **8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/25/1992/001  
EU/1/25/1992/002  
EU/1/25/1992/003  
EU/1/25/1992/004  
EU/1/25/1992/005  
EU/1/25/1992/006

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu/en>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

**A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKIH DJELATNIH TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

Naziv i adresa proizvođača bioloških djelatnih tvari

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

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

**B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

**C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

**D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

- **Dodatne mjere minimizacije rizika**

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora prije stavljanja lijeka u promet dostaviti edukacijski vodič za sve bolesnike koji će se liječiti lijekom Kyinsu. Svrha edukacijskog vodiča je povećati svijest i opisati ključne podatke o uporabi kako bi se minimizirao rizik od medikacijskih pogrešaka zbog zamjene te tijekom prelaska s drugog injektabilnog lijeka za šećernu bolest na Kyinsu primjenjivanu jedanput tjedno u odraslih osoba sa šećernom bolešću tipa 2.

Edukacijski vodič sadrži informacije i upute vezane uz sljedeće ključne elemente:

Za medikacijske pogreške tijekom prelaska s drugog injektabilnog lijeka za šećernu bolest:

- Upute u kojima se navodi da se prilagodba doze lijeka Kyinsu razlikuje od drugih injektabilnih lijekova za šećernu bolest.
- Upute za strogo pridržavanje tjednog režima doziranja kako je propisao zdravstveni radnik.
- Upute za provjeru koliko je odmjernih koraka odabrano prije injiciranja tjedne doze.
- Upute da se za odabir doze uvijek koristi brojčanik doze i pokazivač doze. Uputa da se ne broje „klikovi” brizgalice za odabir doze.

Za medikacijske pogreške zbog zamjene:

- Upute da se uvijek provjeri naljepnica na lijeku prije svake injekcije kako bi se izbjegle slučajne zamjene lijeka Kyinsu i drugih injektabilnih lijekova za šećernu bolest.

Nositelj odobrenja će konačan sadržaj edukacijskog vodiča, zajedno s komunikacijskim planom, dogovoriti s nacionalnim nadležnim tijelom u svakoj državi članici prije distribucije edukacijskog vodiča u državi članici.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**



## PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

### VANJSKA KUTIJA

#### 1. NAZIV LIJEKA

Kyinsu (700 jedinica + 2 mg)/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
ikodek inzulin/semaglutid

#### 2. NAVOĐENJE DJELATNIH TVARI

1 ml otopine sadrži 700 jedinica ikodek inzulina i 2 mg semaglutida.

Jedna napunjena brizgalica sadrži 300 jedinica ikodek inzulina i 0,86 mg semaglutida u 0,43 ml otopine.

Jedna napunjena brizgalica sadrži 700 jedinica ikodek inzulina i 2 mg semaglutida u 1 ml otopine.

Jedna napunjena brizgalica sadrži 1050 jedinica ikodek inzulina i 3 mg semaglutida u 1,5 ml otopine.

10 odmjernih koraka sadrži 10 jedinica ikodek inzulina i 0,029 mg semaglutida.

#### 3. POPIS POMOĆNIH TVARI

cinkov acetat, glicerol, fenol, metakrezol, natrijev klorid, natrijev hidroksid (za podešavanje pH),  
kloridna kiselina (za podešavanje pH), voda za injekcije. Za više informacija vidjeti uputu o lijeku.

#### 4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju

FlexTouch

1 napunjena brizgalica od 0,43 ml

1 napunjena brizgalica od 0,43 ml sa 6 jednokratnih igala

1 napunjena brizgalica od 1 ml

1 napunjena brizgalica od 1 ml s 9 jednokratnih igala

1 napunjena brizgalica od 1,5 ml

1 napunjena brizgalica od 1,5 ml s 9 jednokratnih igala

#### 5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za supkutanu primjenu.

jedanput tjedno

Na brizgalici su prikazani odmjerni koraci.

Jedna oznaka je 10 odmjernih koraka.

Otvoriti ovdje

## **6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

## **7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

Upotrijebiti samo bistru, bezbojnu ili gotovo bezbojnu otopinu.

Lijek smije primjenjivati samo jedna osoba.

Uvijek upotrijebite novu iglu za svaku injekciju.

Igle nisu priložene

## **8. ROK VALJANOSTI**

EXP/

Nakon prvog otvaranja: Upotrijebiti unutar 6 tjedana (napunjena brizgalica od 0,43 ml)

Nakon prvog otvaranja: Upotrijebiti unutar 8 tjedana (napunjene brizgalice od 1 ml i 1,5 ml)

## **9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati.

Nakon prvog otvaranja:

Čuvati na temperaturi ispod 30 °C

Može se čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C)

Držati zatvarač na brizgalici radi zaštite od svjetlosti

## **10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

Nakon svakog injiciranja iglu baciti u otpad na siguran način.

## **11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/25/1992/001 1 napunjena brizgalica od 0,43 ml bez igala  
EU/1/25/1992/002 1 napunjena brizgalica od 0,43 ml sa 6 jednokratnih igala  
EU/1/25/1992/003 1 napunjena brizgalica od 1 ml bez igala  
EU/1/25/1992/004 1 napunjena brizgalica od 1 ml s 9 jednokratnih igala  
EU/1/25/1992/005 1 napunjena brizgalica od 1,5 ml bez igala  
EU/1/25/1992/006 1 napunjena brizgalica od 1,5 ml s 9 jednokratnih igala

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kyinsu

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE**  
**NALJEPNICA NA BRIZGALICI**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Kyinsu (700 jedinica + 2 mg)/ml otopina za injekciju  
ikodek inzulin/semaglutid  
FlexTouch  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu.  
jedanput tjedno

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

0,43 ml  
1 ml  
1,5 ml

**6. DRUGO**

Novo Nordisk A/S

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

### Kyinsu (700 jedinica + 2 mg)/ml otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici ikodek inzulin/semaglutid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte dio 4.

#### **Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

#### **Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Kyinsu i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kyinsu
3. Kako primjenjivati Kyinsu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kyinsu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

#### **1. Što je Kyinsu i za što se koristi**

Kyinsu je lijek za šećernu bolest koji sadrži dvije djelatne tvari:

- ikodek inzulin: zamjenski inzulin koji djeluje na isti način kao i prirodno proizvedeni inzulin, ali djeluje produljeno. Pomaže kontrolirati količinu šećera u krvi u tijelu.
- semaglutid: tvar koja djeluje kao hormon GLP-1 u Vašem tijelu. Smanjuje razinu šećera u krvi kada je previsoka.

Kyinsu se koristi za kontrolu visokih razina šećera u krvi u odraslih osoba sa šećernom bolešću tipa 2, koja nije kontrolirana bazalnim inzulinom ili glukagonu sličnim peptidom 1 (GLP-1). Kyinsu se koristi zajedno s dijetom, tjelovježbom i lijekovima koji se uzimaju kroz usta za liječenje šećerne bolesti.

#### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kyinsu**

##### **Nemojte primjenjivati Kyinsu**

- ako ste alergični na ikodek inzulin, semaglutid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

##### **Upozorenja i mjere opreza**

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri **prije nego primijenite** Kyinsu ako:

- imate šećernu bolest tipa 1 - bolest u kojoj Vaše tijelo ne proizvodi dovoljno inzulina.
- imate dijabetičku ketoacidozu - komplikaciju šećerne bolesti koja uzrokuje višak kiseline u krvi.
- imate nisku razinu šećera u krvi. Ona se može pojaviti ako je Vaša doza lijeka Kyinsu previsoka ili ako izostavite obrok ili se neplanirano bavite napornom tjelesnom aktivnošću - slijedite savjete na kraju ove upute pod „Preniska razina šećera u krvi (hipoglikemija)”.

- imate visoku razinu šećera u krvi - slijedite savjete na kraju ove upute pod „Previsoka razina šećera u krvi (hiperglikemija)”.
- imate teško zatajenje srca.
- uzimate pioglitazon. Kada se pioglitazon uzima zajedno s inzulinom, to zahtijeva posebnu pozornost - pogledajte „Drugi lijekovi i Kyinsu” u nastavku.
- imate problema s vidom. Nagla poboljšanja regulacije šećera u krvi mogu dovesti do privremenog pogoršanja retinopatije oka uzrokovane šećernom bolešću. To stanje oka može uzrokovati gubitak vida i sljepoću u osoba sa šećernom bolešću. Obratite se svom liječniku ako Vam se jave problemi s vidom.

Pobrinite se da koristite odgovarajući lijek. Uvijek provjerite naljepnicu brizgalice prije svakog injiciranja kako biste izbjegli zamjene lijeka Kyinsu i drugih lijekova. Korisnici koji su slijepi ili slabovidni trebaju zatražiti pomoć osobe koja dobro vidi i koja je obučena za upotrebu napunjene brizgalice.

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri **tijekom liječenja** lijekom Kyinsu ako imate:

- jaku i ustrajnu bol u području trbuha. To može biti znak upale gušterače (akutnog pankreatitisa).
- gubitak tekućine iz tijela (dehidraciju), npr. u slučaju povraćanja i proljeva. Važno je piti puno tekućine, osobito tijekom prvih tjedana liječenja lijekom Kyinsu. To je posebno važno ako imate problema s bubrezima.
- promjene na koži na mjestu injiciranja. Mjesto injiciranja potrebno je redovito mijenjati kako bi se pomogle spriječiti promjene masnog tkiva ispod kože. Takve promjene uključuju zadebljanje ili stanjivanje kože ili kvržice ispod kože. Kyinsu možda neće djelovati dovoljno dobro ako injicirate u područje s kvržicama (pogledajte dio 3. „Kako primjenjivati Kyinsu”). Obratite se svom liječniku ako trenutačno injicirate u područje s kvržicama prije nego što počnete injicirati u drugo područje. Vaš liječnik Vam može savjetovati da pozornije pratite šećer u krvi i prilagodite dozu lijeka Kyinsu ili drugog antidijabetika.

#### Prelazak s drugih lijekova za šećernu bolest koji se injiciraju

Kada s drugog lijeka za šećernu bolest koji se injicira dnevno ili jedanput tjedno prelazite na Kyinsu koja se injicira jedanput tjedno, važno je da uvijek provjerite injicirate li propisanu dozu. Uvijek slijedite preporuke liječnika o tome koliko lijeka trebate injicirati (pogledajte dio 3.). Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri ako niste sigurni kako primjenjivati Kyinsu.

#### Ulazak hrane ili tekućine u pluća tijekom anestezije

Neki bolesnici koji uzimaju lijekove poput semaglutida (jedne od djelatnih tvari u lijeku Kyinsu) imali su probleme s ulaženjem hrane ili tekućine iz želuca u pluća dok su bili pod općom anestezijom ili dubokom sedacijom. Obavijestite svog zdravstvenog radnika da uzimate lijek Kyinsu prije zahvata koji zahtijeva opću anesteziju ili duboku sedaciju.

#### Protutijela na Kyinsu

Liječenje lijekom Kyinsu može dovesti do toga da tijelo proizvodi protutijela na inzulin ili hormon GLP-1. Vrlo rijetko, to može zahtijevati da promijenite dozu lijeka Kyinsu.

#### **Djeca i adolescenti**

Nemojte davati ovaj lijek djeci i adolescentima mlađim od 18 godina. Nema iskustva s primjenom lijeka Kyinsu u ovoj dobnoj skupini.

#### **Drugi lijekovi i Kyinsu**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako primjenjujete, nedavno ste primjenjivali ili biste mogli primjenjivati bilo koje druge lijekove. Neki lijekovi utječu na razinu šećera u krvi, to može značiti da je potrebno promijeniti Vašu dozu lijeka Kyinsu.

Ako koristite **terapiju bazalnim inzulinom ili agonistom GLP-1 receptora**, razgovarajte sa svojim liječnikom o tome kada trebate prestati s liječenjem bazalnim inzulinom i agonistom GLP-1 receptora prije nego počnete primjenjivati Kyinsu.

U nastavku su navedeni najčešći lijekovi koji mogu utjecati na Vaše liječenje lijekom Kyinsu.

Možda će Vam trebati niža doza lijeka Kyinsu ako uzimate:

- druge lijekove za šećernu bolest (kroz usta ili injiciranjem)
  - sulfonamide – za bakterijske infekcije
  - anaboličke steroide (poput testosterona)
  - beta-blokatore – za visoki krvni tlak, bolest srca ili druge bolesti. Ovi lijekovi mogu otežati prepoznavanje upozoravajućih znakova preniske razine šećera u krvi (pogledajte informacije u okviru na kraju ove upute pod Upozoravajući znakovi preniske razine šećera u krvi)
  - acetilsalicilatnu kiselinu i lijekove koji se nazivaju „salicilati” – za bol i blagu vrućicu
  - inhibitore monoamino oksidaze – za depresiju ili Parkinsonovu bolest
  - inhibitore angiotenzin konvertirajućeg enzima – za neke srčane probleme ili visoki krvni tlak.
- Ovi lijekovi mogu uzrokovati pad razine šećera u krvi (hipoglikemiju) ako se koriste u kombinaciji s lijekom Kyinsu.

Možda će Vam trebati viša doza lijeka Kyinsu ako uzimate:

- danazol – lijek koji utječe na ovulaciju
  - oralne kontraceptive
  - hormone štitnjače – za probleme sa štitnjačom
  - hormon rasta – za nedostatak hormona rasta
  - glukokortikoidne (poput kortizona) – za upalu
  - simpatomimetike poput adrenalina (epinefrina), salbutamola ili terbutalina – za astmu
  - tiazide – za visoki krvni tlak ili ako Vaše tijelo zadržava previše vode (nakupljanje vode).
- Ovi lijekovi mogu uzrokovati porast razine šećera u krvi (hiperglikemija) ako se uzimaju zajedno s lijekom Kyinsu.

**Varfarin** i drugi slični **lijekovi** koji se uzimaju na usta **za smanjenje zgrušavanja krvi**. Možda će Vam trebati učestale pretrage krvi kako bi se provjerila brzina zgrušavanja krvi.

**Oktreotid i lanreotid** – za akromegaliju, rijetku bolest koja uključuje višak hormona rasta. Oni mogu povećati ili smanjiti razinu šećera u krvi.

**Pioglitazon** – lijek za šećernu bolest tipa 2 koji se uzima kroz usta. U nekih bolesnika koji dugo boluju od šećerne bolesti tipa 2, imaju srčanu bolest ili su imali moždani udar došlo je do razvoja zatajivanja srca tijekom liječenja pioglitazonom i inzulinom. Obavijestite svog liječnika odmah nakon pojave znakova zatajivanja srca kao što su nedostatak zraka, umor, zadržavanje tekućine, povećanje tjelesne težine, oticanje gležnjeva.

### **Kyinsu s alkoholom**

Može doći do porasta ili pada razine šećera u krvi ako pijete alkohol. Trebate pratiti razinu šećera u krvi češće nego inače kada pijete alkohol.

### **Trudnoća i dojenje**

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće jer nije poznato utječe li na nerođeno dijete. Stoga se preporučuje korištenje učinkovite kontracepcije tijekom primjene ovog lijeka. Ako želite zatrudnjeti, posavjetujte se sa svojim liječnikom u vezi promjene liječenja jer biste trebali prestati primjenjivati ovaj lijek najmanje 2 mjeseca prije.

Nije poznato izlučuje li se ovaj lijek u majčino mlijeko i ne može se isključiti rizik za dijete. Stoga se Kyinsu ne preporučuje tijekom dojenja. Liječnik će odlučiti trebate li prekinuti liječenje ovim lijekom ili dojenje.



### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Malo je vjerojatno da će Kyinsu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima, ali mijenja razinu šećera u krvi. Preniska ili previsoka razina šećera u krvi može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili rada sa strojevima. Također može smanjiti Vašu sposobnost koncentracije ili reagiranja, što može predstavljati opasnost za Vas ili druge. Upitajte svog liječnika ili medicinsku sestru za upute ako:

- često imate nisku razinu šećera u krvi
- teško prepoznajete nisku razinu šećera u krvi.

### **Kyinsu sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **3. Kako primjenjivati Kyinsu**

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

Kyinsu se primjenjuje **jedanput tjedno**.

- Injicirajte Kyinsu na isti dan u tjednu. Kako biste se lakše sjetili injicirati ovaj lijek samo jednom tjedno, preporučuje se da odabrani dan u tjednu zabilježite u kalendar.
- Lijek možete primijeniti u bilo koje doba dana.

### **Koliko treba injicirati**

Vaš liječnik i Vi zajedno ćete odlučiti:

- koliko lijeka Kyinsu Vam treba svaki tjedan
- kada provjeravati razinu šećera u krvi
- kada Vam je potrebna promjena doze - liječnik Vam može promijeniti dozu na osnovu razine šećera u krvi
- treba li prilagoditi Vaše liječenje kada uzimate druge lijekove.

Maksimalna preporučena tjedna doza je 350 odmjernih koraka.

### **Kako se Kyinsu primjenjuje**

Kyinsu je napunjena brizgalica s mogućnošću odabira doze.

- Kyinsu se primjenjuje potkožnom (supkutanom) injekcijom. Nemojte ga injicirati u venu ili mišić.
  - Najbolja mjesta za injiciranje su prednja strana bedara, nadlaktice ili trbuh.
  - Svaki put promijenite područje u koje injicirate kako biste smanjili rizik od stvaranja kvržica i ulegnuća na koži (pogledajte dijelove 2. i 4.).
  - Uvijek upotrijebite novu iglu za svaku injekciju. Ponovna uporaba iste igle povećava rizik od začepljenja igle, što dovodi do primjene pogrešne doze. Nakon svake primjene iglu zbrinite na siguran način.
  - Nemojte koristiti štrcaljku za izvlačenje otopine iz brizgalice kako ne bi došlo do pogrešaka pri doziranju i mogućeg predoziranja.
- Kyinsu se dozira u „odmjernim koracima”. Brojčanik doze na brizgalici pokazuje broj odmjernih koraka.
- Napunjene brizgalice lijeka Kyinsu mogu isporučiti sljedeće doze:
  - Napunjena brizgalica od 0,43 ml može isporučiti od 10 do 300 odmjernih koraka u jednom injiciranju, uz razine povećanja od po 10 odmjernih koraka.
  - Napunjena brizgalica od 1 ml može isporučiti od 10 do 350 odmjernih koraka u jednom injiciranju, uz razine povećanja od po 10 odmjernih koraka.
  - Napunjena brizgalica od 1,5 ml može isporučiti od 10 do 350 odmjernih koraka u jednom injiciranju, uz razine povećanja od po 10 odmjernih koraka.
- 10 odmjernih koraka sadrži 10 jedinica ikodek inzulina i 0,029 mg semaglutida.

Uvijek provjerite naljepnicu brizgalice prije injiciranja lijeka kako biste bili sigurni da koristite odgovarajuću brizgalicu.

Ako ste slijepi ili imate poteškoća s čitanjem bročjanika doze na brizgalici, ne smijete koristiti ovu brizgalicu bez pomoći. Zatražite pomoć osobe koja dobro vidi i koja je obučena kako koristiti napunjenu brizgalicu.

Prije prve primjene lijeka Kyinsu, Vaš liječnik ili medicinska sestra pokazat će Vam kako injicirati. Pažljivo pročitajte „Upute za uporabu” na poledini ove upute o lijeku i koristite brizgalicu kako je opisano.

#### **Nemojte primjenjivati Kyinsu**

- u inzulinskim infuzijskim pumpama.
- ako je brizgalica oštećena ili nije ispravno čuvana (pogledajte dio 5.).
- ako su prisutne vidljive čestice – otopina treba biti bistra i bezbojna.

#### **Ako imate problema s bubrezima ili jetrom**

Možda ćete trebati češće provjeravati razinu šećera u krvi. Razgovarajte sa svojim liječnikom o promjenama doze.

#### **Ako primijenite više lijeka Kyinsu nego što ste trebali**

Šećer u Vašoj krvi može se previše sniziti ili možete imati mučninu ili povraćanje. Ako se razina šećera u Vašoj krvi previše snizi, pogledajte savjete na kraju ove upute pod „Preniska razina šećera u krvi (hipoglikemija)”.

#### **Ako ste zaboravili primijeniti Kyinsu**

- Ako je od propuštenog injiciranja lijeka Kyinsu prošlo 3 dana ili manje, injicirajte ga čim se sjetite. Zatim injicirajte sljedeću dozu na uobičajeni dan injiciranja.
- Ako je od propuštenog injiciranja lijeka Kyinsu prošlo više od 3 dana, injicirajte ga čim se sjetite. Sljedeću dozu lijeka Kyinsu trebali biste injicirati tjedan dana nakon što ste injicirali propuštenu dozu. Ako se želite vratiti na Vaš uobičajeni dan injiciranja, možete to učiniti u dogovoru s liječnikom, na način da produljujete razmak između sljedećih doza.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

#### **Ako prestanete primjenjivati Kyinsu**

Nemojte prestati primjenjivati Kyinsu bez suglasnosti liječnika. Ako prestanete primjenjivati Kyinsu, razina šećera u Vašoj krvi može se povisiti (hiperglikemija) i možete razviti ketoacidozu. Pogledajte savjete na kraju ove upute pod „Previsoka razina šećera u krvi (hiperglikemija)”.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

#### **Ozbiljne nuspojave**

- **niska razina šećera u krvi (hipoglikemija)** - vrlo često (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
  - niska razina šećera u krvi može biti vrlo ozbiljna.
  - Ako razina šećera u Vašoj krvi postane preniska, mogli biste se onesvijestiti.
  - Ozbiljno niska razina šećera u krvi može uzrokovati oštećenje mozga i može biti opasna po život.

Odmah pokušajte povećati razinu šećera u krvi ako imate znakove niske razine šećera u krvi (pogledajte savjet pod „Preniska razina šećera u krvi (hipoglikemija)” na kraju ove upute).

- **oštećenje mrežnice očiju (komplikacije dijabetičke retinopatije), što može uzrokovati probleme s vidom** - često (može se javiti u do 1 na 10 osoba)  
Obavijestite svog liječnika ako Vam se jave problemi s očima, kao što su promjene vida, tijekom liječenja ovim lijekom.
- **kožne promjene na mjestu injiciranja (lipodistrofija, kožna amiloidoza)** - rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)  
Ako prečesto injicirate ovaj lijek na istom mjestu:
  - koža se može stanjiti ili zadebljati
  - kvržice ispod kože također mogu biti uzrokovane nakupljanjem proteina zvanog amiloid.Može se dogoditi da ovaj lijek ne djeluje dovoljno dobro ako ga injicirate u područje zahvaćeno kvržicama, stanjeno ili zadebljano područje. Promijenite mjesto injiciranja prilikom svake injekcije kako biste pomogli spriječiti takve promjene na koži.
- **teške alergijske reakcije (anafilaktičke reakcije)** - rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)  
Morate zatražiti hitnu liječničku pomoć i odmah obavijestiti svog liječnika ako dobijete simptome kao što su problemi s disanjem, oticanje lica, usana, jezika i/ili grla s otežanim gutanjem i brzi otkucaji srca.

### Druge nuspojave

**Vrlo često** (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- mučnina
- proljev

**Često:** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- reakcije preosjetljivosti kao što su osip ili svrbež
- smanjen apetit
- glavobolja
- omaglica
- ubrzani otkucaji srca
- povraćanje
- bol u trbuhu
- nadutost (distenzija) trbuha
- zatvor
- probavne smetnje (dispepsija)
- upala želuca (gastritis)
- refluks ili žgaravica („gastroezofagealna refluksna bolest”)
- podrigivanje
- vjetrovi (flatulencija)
- umor
- povišeni enzimi gušterače

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- promjena okusa hrane ili pića (disgeuzija)
- upala gušterače (akutni pankreatitis)
- odgođeno pražnjenje želuca
- žučni kamenci (kolelitijaza)
- reakcije na mjestu injiciranja
- oticanje uzrokovano zadržavanjem tekućine, prvenstveno gležnjeva i stopala (periferni edem)

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- zatvor crijeva
- oticanje lica, usana, jezika i/ili grla s otežanim gutanjem (angioedem)

### **Prijavljivanje nuspojava**

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## **5. Kako čuvati Kyinsu**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici brizgalice i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

### **Prije prvog otvaranja**

Čuvati u hladnjaku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzavati. Držati dalje od odjeljka za zamrzavanje.

Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.

### **Nakon prvog otvaranja ili ako se lijek nosi kao rezerva**

Kyinsu napunjenu brizgalicu možete čuvati na sobnoj temperaturi (ispod 30 °C) ili u hladnjaku (2 °C - 8 °C) do:

- 6 tjedana (napunjena brizgalica od 0,43 ml)  
ili
- 8 tjedana (napunjene brizgalice od 1 ml i 1,5 ml).

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite da otopina nije bistra i bezbojna ih gotovo bezbojna.

Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako je bio zamrznut.

Uvijek držite zatvarač na brizgalici kad je ne koristite, radi zaštite od svjetlosti.

Ovaj lijek smije primjenjivati samo jedna osoba.

Prije svakog injiciranja uvijek se mora pričvrstiti nova igla.

Ista se igla ne smije ponovno upotrijebiti. Igle se moraju baciti odmah nakon uporabe.

U slučaju začepljenja igle, morate slijediti naputke navedene u uputama za uporabu na kraju ove upute.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Kyinsu sadrži**

- Djelatne tvari su ikodek inzulin i semaglutid. Jedan ml otopine sadrži 700 jedinica ikodek inzulina i 2 mg semaglutida.
  - Kyinsu (700 jedinica + 2 mg)/ml (0,43 ml) sadrži 300 jedinica ikodek inzulina i 0,86 mg semaglutida.
  - Kyinsu (700 jedinica + 2 mg)/ml (1 ml) sadrži 700 jedinica ikodek inzulina i 2 mg semaglutida.
  - Kyinsu (700 jedinica + 2 mg)/ml (1,5 ml) sadrži 1050 jedinica ikodek inzulina i 3 mg semaglutida.

- Drugi sastojci su cinkov acetat, glicerol (E 422), fenol, metakrezol, natrijev klorid, natrijev hidroksid (za podešavanje pH) (E 524), kloridna kiselina (za podešavanje pH) (E 507) i voda za injekcije (pogledajte dio 2. „Kyinsu sadrži natrij”).

### **Kako Kyinsu izgleda i sadržaj pakiranja**

Kyinsu je bistra i bezbojna ili gotovo bezbojna otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Napunjena brizgalica je namijenjena za uporabu s jednokratnim iglama od 30G, 31G ili 32G, duljine do 8 mm.

Vanjsko pakiranje ružičaste je boje, a jačina formulacije naznačena je u plavom okviru. Tijelo brizgalice zelene je boje, naljepnica brizgalice ružičaste je boje s plavim okvirom u kojem je istaknuta jačina formulacije.

### Veličine pakiranja

- Veličina pakiranja od 1 napunjene brizgalice od 0,43 ml (bez igala).
- Veličina pakiranja od 1 napunjene brizgalice od 0,43 ml (sa 6 jednokratnih igala NovoFine Plus).
- Veličina pakiranja od 1 napunjene brizgalice od 1 ml (bez igala).
- Veličina pakiranja od 1 napunjene brizgalice od 1 ml (s 9 jednokratnih igala NovoFine Plus).
- Veličina pakiranja od 1 napunjene brizgalice od 1,5 ml (bez igala).
- Veličina pakiranja od 1 napunjene brizgalice od 1,5 ml (s 9 jednokratnih igala NovoFine Plus).

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

### **Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač**

Novo Nordisk A/S  
Novo Alle 1  
2880 Bagsvaerd  
Danska

**Ova uputa je zadnji put revidirana u**

### **Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

## HIPOGLIKEMIJA I HIPERGLIKEMIJA

### Opći učinci liječenja šećerne bolesti

#### Preniska razina šećera u krvi (hipoglikemija)

Može se javiti ako:

- pijete alkohol
- primijenite previše lijeka Kyinsu
- vježbate više nego obično
- jedete premalo ili izostavite obrok.

Upozoravajući znakovi preniske razine šećera u krvi – mogu se pojaviti iznenada:

- glavobolja
- brzi otkucaji srca
- osjećaj mučnine ili izrazite gladi
- hladan znoj ili hladna blijeda koža
- kratkotrajne promjene vida
- nevoljno drhtanje ili osjećaj nervoze ili zabrinutosti
- osjećaj neuobičajenog umora, slabosti i pospanosti
- nerazgovijetan govor, osjećaj smetenosti, poteškoće s koncentracijom.

#### Što učiniti u slučaju preniske razine šećera u krvi:

- Uzmite tablete glukoze ili drugi međuobrok bogat šećerom poput slatkiša, keksa ili voćnog soka (za svaki slučaj, uvijek nosite sa sobom tablete glukoze ili međuobrok bogat šećerom).
- Ako možete, izmjerite razinu šećera u krvi i odmorite se. Možda ćete trebati izmjeriti razinu šećera u krvi više puta. To je stoga jer se razina šećera u krvi možda neće odmah poboljšati.
- Zatim pričekajte da znakovi preniske razine šećera u krvi nestanu ili da Vam se stabilizira razina šećera u krvi. Zatim nastavite liječenje inzulinom kao obično.

#### Što drugi trebaju napraviti ako izgubite svijest

Recite svim ljudima s kojima provodite vrijeme da imate šećernu bolest. Recite im što se može dogoditi zbog preniske razine šećera u krvi, uključujući rizik od nesvjestice.

Ako se onesvijestite, recite im da moraju:

- okrenuti Vas na bok
- odmah zatražiti medicinsku pomoć
- **ne** davati Vam nikakvu hranu ili piće jer biste se mogli ugušiti.

Primjenom glukagona možete se brže probuditi iz nesvjestice. Može ga dati jedino osoba koja zna kako ga primijeniti.

- Ako ste dobili glukagon, trebat ćete uzeti šećer ili međuobrok bogat šećerom čim dođete sebi.
- Ako ne reagirate na glukagon, morat ćete se liječiti u bolnici.

Ako se teški oblik niske razine šećera u krvi ne liječi, s vremenom može uzrokovati oštećenje mozga. To može biti kratkotrajno ili dugotrajno. Može čak uzrokovati i smrt.

**Obratite se svom liječniku ako:**

- Vam se razina šećera u krvi toliko snizila da ste izgubili svijest
- ste primijenili glukagon
- ste u zadnje vrijeme nekoliko puta imali prenisku razinu šećera u krvi.

To je stoga što će možda biti potrebno promijeniti dozu injekcija lijeka Kyinsu, prehranu ili tjelovježbu.

**Previsoka razina šećera u krvi (hiperglikemija)**

Može nastupiti ako:

- pijete alkohol
- dobijete infekciju ili vrućicu
- niste primijenili dovoljnu količinu lijeka Kyinsu
- jedete više ili vježbate manje nego inače
- stalno primjenjujete manje lijeka Kyinsu nego što Vam je potrebno
- zaboravite primijeniti Kyinsu ili prestanete primjenjivati Kyinsu bez razgovora s liječnikom.

Upozoravajući znakovi previsoke razine šećera u krvi – obično se javljaju postupno:

- osjećaj žeđi
- crvena ili suha koža
- gubitak teka
- osjećaj pospanosti ili umora
- učestalo mokrenje
- suha usta ili voćni (acetonski) zadah
- mučnina ili povraćanje.

To mogu biti znakovi vrlo ozbiljnog stanja koje se zove ketoacidoza. Nju karakterizira nakupljanje kiseline u krvi zbog toga što tijelo razgrađuje mast umjesto šećera. Ako se ne liječi, može dovesti do dijabetičke kome i u konačnici do smrti.

**Što učiniti u slučaju previsoke razine šećera u krvi:**

- provjerite razinu šećera u krvi.
- provjerite ketone u mokraći ili krvi.
- odmah zatražite medicinsku pomoć.

## Upute za uporabu

Prije nego što počnete upotrebljavati iglu i brizgalicu lijeka Kyinsu, **uvijek pažljivo pročitajte ove upute** te razgovarajte sa svojim liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom o pravilnom načinu injiciranja lijeka Kyinsu.

Kyinsu je jednokratna napunjena brizgalica koja sadrži otopinu za injekciju s ikodek inzulinom i semaglutidom **(700 jedinica + 2 mg)/ml**.

Kyinsu se dozira u „odmjernim koracima”.

**Vaša brizgalica isporučuje doze uz razine povećanja od po 10 odmjernih koraka.**

U jednom injiciranju napunjena brizgalica može isporučiti doze:

- od 10 odmjernih koraka što odgovara 10 jedinica ikodek inzulina + 0,029 mg semaglutida
- do 350 odmjernih koraka što odgovara 350 jedinica ikodek inzulina + 1 mg semaglutida

Nemojte preračunavati dozu. Odabrani odmjerni koraci jednaki su broju prikazanom na brojčaniku doze.

**Uvijek prvo provjerite naljepnicu brizgalice kako biste bili sigurni da sadrži lijek Kyinsu (700 jedinica/ml + 2 mg/ml).**

Brizgalica je namijenjena primjeni s jednokratnim iglama od 30G, 31G i 32G, duljine do 8 mm.

## Injekcija jednom tjedno

### Kyinsu brizgalica

**Napomena:** Vaša brizgalica može se razlikovati od primjera brizgalice prikazanog na slikama. Ove se upute odnose na sve brizgalice lijeka Kyinsu.



### Informacije o iglama

**Uvijek upotrijebite novu iglu za svaku injekciju. Provjerite protok kako je opisano u dijelu „Korak 2“ i upotrijebite novu iglu za svaku injekciju. Uvijek skinite iglu nakon svake primjene.**

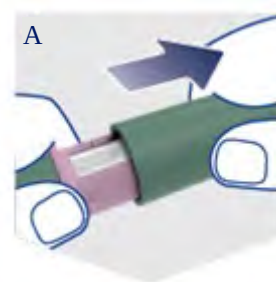


## Igla NovoFine Plus (primjer)

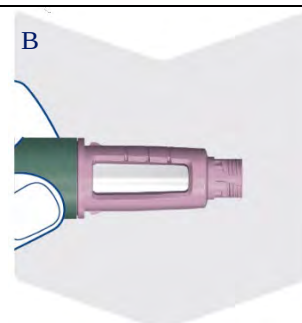


### Korak 1 Pripremite brizgalicu s novom iglom

- **Provjerite naziv i koncentraciju na naljepnici brizgalice** kako biste bili sigurni da sadrži lijek Kyinsu (700 jedinica + 2 mg)/ml.
- **Skinite zatvarač brizgalice.** Pogledajte sliku A.



- **Uvijek provjerite je li otopina u brizgalici bistra i bezbojna ili gotovo bezbojna.**
- Pogledajte kroz prozorčić brizgalice. Nemojte koristiti brizgalicu ako otopina izgleda замуćeno ili sadrži čestice. Pogledajte sliku B.



- **Uvijek upotrijebite novu iglu za svaku injekciju.**
- Provjerite ima li oštećenja na papirnoj naljepnici i vanjskom zatvaraču igle. Ako primijetite bilo kakvo oštećenje, to može utjecati na sterilnost. Bacite iglu i upotrijebite novu.
- **Uzmite novu iglu i otrgnite papirnatu naljepnicu.**
- **Nemojte pričvršćivati novu iglu na brizgalicu dok ne budete spremni za primjenu injekcije.** Pogledajte sliku C.



- **Pričvrstite iglu ravno na brizgalicu. Okrećite je sve dok ne bude dobro učvršćena.** Pogledajte sliku D.



- **Igla je pokrivena s dva zatvarača. Morate skinuti oba zatvarača.** Ako zaboravite skinuti oba zatvarača, nećete injicirati nimalo lijeka.
- **Skinite vanjski zatvarač igle i sačuvajte ga za poslije.** Trebat će Vam nakon injiciranja kako biste na siguran način skinuli iglu s brizgalice. Pogledajte sliku E.
- **Skinite unutarnji zatvarač igle i bacite ga u otpad.** Pogledajte sliku F.
- Na vrhu igle može se pojaviti kapljica otopine. To je normalno, ali ipak morate provjeriti protok otopine prije svake injekcije. Pogledajte „Korak 2”.
- **Nikada ne koristite savijenu ili oštećenu iglu.**



## **Korak 2 Provjerite protok prije svake injekcije**

- **Uvijek provjerite protok prije svake injekcije.** Time ćete osigurati primjenu cjelokupne doze lijeka Kyinsu.
- Okrećite izbornik doze u smjeru kazaljke na satu dok ne ugledate prvu oznaku **(10 odmjernih koraka)** na brojčaniku doze. Pogledajte sliku G.
- Pazite da se oznaka poravna s pokazivačem doze. Pogledajte sliku H.



- Držite brizgalicu s iglom okrenutom prema gore.
- **Pritisnite gumb za doziranje i držite ga pritisnutim sve dok se na brojčaniku doze ne prikaže -0- .** Znamenka -0- mora se poravnati s pokazivačem doze.
- **Na vrhu igle trebala bi se pojaviti kapljica otopine.** Ta kapljica označava da je Vaša brizgalice spremna za uporabu. Pogledajte sliku I.
- **Ako se kapljica ne pojavi, ponovno provjerite protok.** To se može ponoviti do ukupno šest puta.
- **Ako i dalje nema kapljice,** možda je igla začepljena. Promijenite iglu kako je opisano u „Koraku 5” i „Koraku 1”.
- Zatim još jednom provjerite protok.
- **Nemojte koristiti brizgalicu** ako se kapljica otopine i dalje ne pojavljuje.



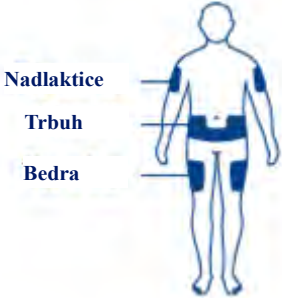
### Korak 3 Odabir doze

- Provjerite je li pokazivač doze poravnan s -0-. Pogledajte sliku J.
- Okrenite izbornik doze kako biste odabrali predviđenu dozu, kako su Vam objasnili Vaša medicinska sestra ili liječnik. Brojčanik doze pokazuje odabranu dozu u odmjernim koracima.
- Brojevi koje se prikazuju na brojčaniku doze pomažu Vam da dođete do svoje doze.



- **Vaša brizgalice isporučuje doze uz razine povećanja od po 10 odmjernih koraka, što znači da se doza može povećavati za po 10 odmjernih koraka.**
- Možete čuti „klik” svaki put kada okrenete izbornik doze. Nemojte birati dozu brojanjem „klikova” koje čujete.
- Ako ste odabrali pogrešnu dozu, možete okretati izbornik doze unaprijed ili unazad do ispravne doze.

- Kada se Vaša doza poravna s pokazivačem doze, odabrali ste svoju dozu. **Pazite da odaberete odgovarajuću dozu.**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Na slikama su prikazani primjeri kako ispravno odabrati svoju dozu. Pogledajte sliku K.</li> <li>Ako se brojčanik doze tijekom odabira zaustavi prije nego što dođete do svoje propisane doze, pogledajte dio „<b>Imate li dovoljno lijeka?</b>” ispod ovih uputa.</li> </ul>    | <p>K</p>    |
| <p><b>Odaberite mjesto injiciranja</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Odaberite mjesto injiciranja na trbuhu (5 cm dalje od pupka), bedrima ili nadlakticama.</li> <li>Možete injicirati u isti dio tijela svakog tjedna, ali pazite da to ne bude isto mjesto kao prilikom prethodne injekcije.</li> </ul> |            |
| <p><b>Korak 4 Injicirajte svoju dozu</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Zabodite cijelu iglu pod kožu.</b> Pogledajte sliku L.</li> <li><b>Provjerite je li Vam brojčanik doze vidljiv. Ne pokrivajte niti ne dirajte prstima brojčanik doze.</b> Time biste mogli prekinuti injiciranje.</li> </ul>                                                  | <p>L</p>  |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pritisnite gumb za doziranje i držite ga pritisnutim sve dok brojčanik doze ne prikaže -0-.</b></li> <li>• <b>Nastavite držati gumb za doziranje pritisnutim dok Vam je igla pod kožom i polako brojite do 6.</b> Znamenka -0- mora se poravnati s pokazivačem doze. Pogledajte sliku M. Možda ćete čuti ili osjetiti „klik” kada se brojčanik doze vrati na -0-.</li> </ul>                                                                                      | <p>M</p>    |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Izvučite iglu iz kože,</b> a zatim možete pustiti gumb za doziranje. Pogledajte sliku N.</li> <li>• Ako iglu izvučete ranije, mlaz otopine može iscuriti kroz vrh igle i neće biti isporučena cjelokupna doza.</li> <li>• Ako se na mjestu injiciranja pojavi krv, lagano pritisnite područje kako bi se krvarenje zaustavilo.</li> <li>• Možda ćete vidjeti kapljicu otopine na vrhu igle nakon injiciranja. To je normalno i ne utječe na Vašu dozu.</li> </ul> | <p>N</p>   |
| <b>Korak 5 Nakon injiciranja</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Pažljivo uvedite vrh igle u vanjski zatvarač igle na ravnoj površini ne dodirujući iglu niti vanjski zatvarač igle.</b> Pogledajte sliku O.</li> <li>• <b>Kad je igla pokrivena, pažljivo gurnite vanjski zatvarač igle do kraja.</b> Ako se igla ne pokrije vanjskim zatvaračem igle, moglo bi doći do ubodnih ozljeda iglom.</li> </ul>                                                                                                                         | <p>O</p>  |

- **Odvijte iglu** i pažljivo je bacite u otpad prema uputama Vašeg liječnika, medicinske sestre, ljekarnika ili u skladu s lokalnim propisima. Pogledajte sliku P.
- **Nikada ne pokušavajte vratiti unutarnji zatvarač igle natrag na iglu.** Mogli biste se ubosti na iglu.
- **Uvijek skinite iglu i bacite je u otpad odmah nakon svakog injiciranja kako ne bi došlo do začepljenja igala, onečišćenja, infekcije i netočnog doziranja.**
- **Nikada nemojte čuvati brizgalicu s pričvršćenom iglom.**



- **Vratite zatvarač brizgalice na brizgalicu** nakon svake uporabe radi zaštite otopine od svjetlosti. Pogledajte sliku Q.
- Kad je brizgalica prazna, bacite je u otpad bez natakute igle, sukladno uputama Vašeg liječnika, medicinske sestre, ljekarnika ili u skladu s lokalnim propisima.
- Uputu o lijeku i praznu kutiju možete baciti u kućni otpad.



#### Imate li dovoljno lijeka?

- **Ako se tijekom odabira doze brojčanik zaustavi prije nego što dodete do propisane doze,** nije preostalo dovoljno lijeka za cjelokupnu dozu. Broj prikazan na brojčaniku doze je količina lijeka preostala u brizgalici.
- **Ako trebate više lijeka nego što je preostalo u brizgalici,** dozu možete podijeliti između dvije brizgalice. Pazite da ispravno izračunate dozu ako dijelite svoju dozu. Ako niste sigurni, bacite korištenu brizgalicu i primijenite cjelokupnu dozu s novom brizgalicom.



|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Ako pogrešno podijelite dozu, injicirat ćete premalo ili previše lijeka, što može dovesti do previsoke ili preniske razine šećera u krvi.</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |  |
| <div data-bbox="204 392 252 436"></div> <b>Važne informacije</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Igle su namijenjene samo za jednokratnu uporabu. Nikada nemojte ponovno upotrebljavati igle</b> jer to može dovesti do začepljenja igala, onečišćenja, infekcije, istjecanja lijeka i pogrešnog doziranja.</li> <li>• <b>Pažljivo rukujte brizgalicom. Grubo rukovanje ili pogrešna uporaba mogu uzrokovati pogrešno doziranje, što može dovesti do previsoke ili preniske razine šećera u krvi.</b></li> <li>• <b>Osobe koje skrbe za bolesnika moraju biti osobito oprezne pri rukovanju iglama kako bi spriječile nehotične ubodne ozljede iglom i infekciju.</b></li> <li>• <b>Nemojte upotrebljavati ovu brizgalicu bez pomoći ako ste slijepi ili slabovidni i ne možete pratiti ove upute.</b> Zatražite pomoć osobe koja dobro vidi i koja je naučila kako koristiti brizgalicu lijeka Kyinsu.</li> <li>• <b>Brizgalicu i igle uvijek čuvajte izvan pogleda i dohvata drugih, osobito djece.</b></li> <li>• <b>Injicirajte Kyinsu jedanput tjedno. Ako Kyinsu ne primjenjujete kako je propisano, to može dovesti do previsoke ili preniske razine šećera u krvi.</b></li> <li>• <b>Ako koristite više od jedne vrste lijeka koji se primjenjuje injiciranjem, vrlo je važno provjeriti naziv i koncentraciju na naljepnici brizgalice prije uporabe.</b></li> <li>• <b>Nikada nemojte dijeliti svoju brizgalicu ili igle s drugim osobama.</b></li> </ul> |  |
| <b>Briga o Vašoj brizgalici</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Nemojte zamrzavati Kyinsu. Nemojte upotrebljavati Kyinsu ako je bio zamrznut. Bacite brizgalicu u otpad.</b></li> <li>• <b>Brizgalicu nemojte bacati niti s njom udarati po tvrdoj površini.</b></li> <li>• <b>Izbjegavajte izlaganje lijeka Kyinsu izravnoj sunčevoj svjetlosti.</b></li> <li>• <b>Kyinsu držite podalje od topline, mikrovalova i svjetlosti.</b></li> <li>• <b>Nemojte pokušavati popraviti brizgalicu niti je rastavljati.</b></li> <li>• <b>Ne izlažite brizgalicu prašini, prljavštini ni tekućini.</b></li> <li>• <b>Nemojte prati, namakati niti podmazivati brizgalicu.</b> Možete je očistiti krpicom navlaženom blagim deterdžentom.</li> <li>• <b>Uvjete čuvanja brizgalice potražite na poledini ove upute.</b></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |  |