

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kyinsu 700 egység/ml + 2 mg/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

700 egység ikodek* inzulint és 2 mg szemaglutidot* tartalmaz az oldat milliliterenként.

300 egység ikodek inzulint és 0,86 mg szemaglutidot tartalmaz 0,43 ml oldatban előretöltött injekciós tollanként.

700 egység ikodek inzulint és 2 mg szemaglutidot tartalmaz 1 ml oldatban előretöltött injekciós tollanként.

1050 egység ikodek inzulint és 3 mg szemaglutidot tartalmaz 1,5 ml oldatban előretöltött injekciós tollanként.

10 egység ikodek inzulint és 0,029 mg szemaglutidot tartalmaz 10 adagolási egységenként.

*Rekombináns DNS technológiával *Saccharomyces cerevisiae* sejtekben állítják elő.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (FlexTouch).

Átlátszó, színtelen vagy csaknem színtelen, izotóniás oldat; pH-ja körülbelül 7,4.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Kyinsu, a diéta és a testmozgás kiegészítéseként, olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő felnőttek kezelésére javallott orális antidiabetikumokkal együtt, akiknél a bázisinzulin vagy a glükagonszerű peptid-1- (GLP-1-) receptor-agonistája nem biztosít megfelelő glykaemiás kontrollt. A kombinációban történő alkalmazásra, a glykaemiás kontrollra vonatkozó hatásával, valamint a vizsgált populációval kapcsolatos klinikai vizsgálati eredményeket lásd a 4.4, a 4.5 és az 5.1 pontban.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A Kyinsu injekciót hetente egyszer, subcutan kell beadni.

A Kyinsu injekciót ajánlott a hét ugyanazon napján beadni. A Kyinsu a nap bármely szakában beadható.

A Kyinsu beadása adagolási egységenként történik.

A tíz (10) adagolási egység tartalma 10 egység ikodek inzulin és 0,029 mg szemaglutid.

Az injekciós tollon található adagszámláló az adagolási egységek számát mutatja.

A legnagyobb ajánlott heti adag 350 adagolási egység, azaz 350 egység ikodek inzulin és 1 mg szemaglutid.

A Kyinsu adagolását az egyes betegek szükségleteihez igazodva kell meghatározni. A glykaemiás kontrollt javasolt a beteg által mért éhomi vércukorszint alapján történő dózisbeállítással optimalizálni.

A Kyinsu hosszú felezési ideje miatt a dózis módosítása nem javasolt akut betegség esetén, sem abban az esetben, ha a beteg fizikai aktivitása vagy szokásos étrendje rövid időre megváltozik. Ilyen helyzetekben a betegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy a gondozásukat végző egészségügyi szakemberhez kell fordulniuk annak érdekében, hogy további útmutatást kapjanak a glykaemiás kontroll rendezésének egyéb lehetőségéről, mint például a glükózbevitel vagy átállás más egyéb vércukorszint-csökkentő gyógyszerre.

A Kyinsu injekcióval végzett kezelés megkezdése

A bázisinzulinnal vagy GLP-1-receptor-agonistával történő kezelést abba kell hagyni a Kyinsu injekcióval történő kezelés elkezdése előtt. A Kyinsu javasolt kezdőadagja 40 adagolási egység (40 egység ikodek inzulin és 0,114 mg szemaglutid), majd egyénileg kell beállítani az adagolást hetente egyszer. Az átállítás ideje alatt és az azt követő hetekben a vércukorszint gyakori monitorozása ajánlott.

Ha a Kyinsu injekciót szulfonilurea-terápia kiegészítésére alkalmazzák, mérlegelni kell a szulfonilurea dózisának a csökkentését vagy a szulfonilurea-terápia leállítását.

Átállítás napi bázisinzulinról vagy napi GLP-1-receptor-agonistáról

Napi bázisinzulinról vagy napi GLP-1-receptor-agonistáról Kyinsu injekcióra történő átállításkor a Kyinsu injekcióval végzendő kezelést az előző napi adagolási rend utolsó beadott adagját követő napon kell megkezdeni (lásd 4.4 pont).

Napi bázisinzulinról Kyinsu injekcióra történő átállításkor mérlegelhető az egyéb antidiabetikumok módosítása. A vércukorszintet szorosan monitorozni kell (lásd 4.4 pont).

Átállítás heti egyszeri bázisinzulinról

Nincs tapasztalat a heti bázisinzulinról Kyinsu injekcióra történő átállítással kapcsolatban. Amikor a beteget heti bázisinzulinról állítják át, a Kyinsu injekcióval történő kezelés megkezdésének időpontját, a heti bázisinzulin utolsó dózisának beadását követően egy héttel az adott betegnél mért éhomi plazmaglükózszint alapján kell meghatározni.

Átállítás heti egyszeri GLP-1-receptor-agonistáról

Heti GLP-1-receptor-agonistáról történő átállításkor a Kyinsu injekcióval történő kezelést az előző heti GLP-1-receptor-agonista utolsó dózisának beadását követően egy héttel kell megkezdeni.

Dózistitrálás

A Kyinsu injekciót az egyes betegek egyéni szükségletének megfelelően kell adagolni.

A glykaemiás kontrollt javasolt hetente egyszer, az éhomi vércukorszint alapján történő adagbeállítással optimalizálni (lásd 5.1 pont).

A titrálás napján és az azt megelőző két napon a beteg által mért éhomi vércukorszint alapján kell az adagot módosítani.

Kihagyott adag

Ha egy adag kimaradt, azt a lehető leghamarabb be kell adni. Ha a kihagyott adagot követő 3 napon belül pótolták a kimaradt adagot, akkor a beteg következő alkalommal a készítmény beadását ismét folytathatja az eredeti heti egyszeri adagolási napon.

Ha több mint 3 nap telt el, a kimaradt adagot akkor is a lehető leghamarabb be kell adni. A heti egyszeri beadás napja ekkor a hét azon napjára módosul, amelyiken a kimaradt adagot beadták. Ha a heti egyszeri beadás eredeti napját meg kell tartani, akkor az egymást követő adagok között eltelt időt úgy lehet egymás után megnyújtani, hogy végül a beadás napja, a hét ugyanazon napjára essen.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Idős betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenség

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Veseelégtelenségben szenvedő betegeknél a vércukorszint gyakoribb monitorozása javasolt.

A Kyinsu alkalmazása nem javasolt végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegek esetében, mivel a szemaglutid monokomponenssel kapcsolatban rendelkezésre álló adatok korlátozottak (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenség

Májelégtelenségben szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont).

Májelégtelenségben szenvedő betegeknél a vércukorszint gyakoribb monitorozása javasolt.

Súlyos májelégtelenségben szenvedő betegeknél a Kyinsu alkalmazásával kapcsolatban korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre. Ezen betegek Kyinsu injekcióval való kezelésekor elővigyázatosság szükséges.

Gyermekek és serdülők

A Kyinsu biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Kizárólag subcutan alkalmazásra.

A Kyinsu injekciót tilos intravénásan beadni, mert súlyos hypoglykaemiát okozhat.

A Kyinsu injekciót tilos intramuscularisan beadni, mert megváltoztathatja a felszívódását.

A Kyinsu injekciót tilos inzulinpumpában alkalmazni.

A Kyinsu injekciót tilos az előretöltött injekciós toll patronjából fecskendőbe szívni (lásd 4.4 pont).

A Kyinsu injekciót subcutan injekció formájában kell beadni a combba, a felkarba vagy a hasfalba. A lipodystrophia és a cutan amyloidosis (lásd 4.4 pont) kockázatának csökkentése érdekében az injekció beadási helyét mindig változtatni kell ugyanazon a régió belül.

A beteg figyelmét különösen fontos felhívni arra, hogy mindig új tűt használjon. Az injekciós tollhoz való tű ismételt használata növeli a tű elzáródásának a veszélyét, ami aludozírozást okozhat. Tűelzáródás esetén a betegnek a betegtájékoztató végén található használati utasításban leírt utasításokat kell követnie (lásd 6.6 pont).

A Kyinsu előretöltött injekciós tollban kerül forgalomba.

Az adagszámláló a beadandó Kyinsu adagolási egységek számát mutatja.

Nincs szükség az adag újraszámítására.

A Kyinsu előretöltött injekciós tollakkal a következő adagok adhatóak be:

- A 0,43 ml-es előretöltött injekciós tollal 10–300 adagolási egység közötti, 10 adagolási egységnyi lépésenként beállított adag adható be egy injekcióban.
- Az 1 ml-es előretöltött injekciós tollal 10–350 adagolási egység közötti, 10 adagolási egységnyi lépésenként beállított adag adható be egy injekcióban.
- Az 1,5 ml-es előretöltött injekciós tollal 10–350 adagolási egység közötti, 10 adagolási egységnyi lépésenként beállított adag adható be egy injekcióban.

Az alkalmazás előtti további információkat lásd a 6.6 pontban.

4.3. Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4. Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Általános információk

A Kyinsu injekciót nem szabad alkalmazni 1-es típusú diabeteses betegek esetén, illetve diabeteses ketoacidosis kezelésére.

Nincs terápiás tapasztalat a New York Heart Association (NYHA) szerinti IV. stádiumú pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegekkel kapcsolatban.

Hypoglykaemia

Hypoglykaemia akkor jelentkezhet, ha a Kyinsu adagja magasabb a szükségesnél (lásd a 4.5, 4.8 és 4.9 pontot).

Az étkezés kihagyása, vagy a szokásostól eltérő, fokozott testmozgás hypoglykaemiához vezethet.

A súlyos hypoglykaemia eszméletvesztéshez és/vagy görcsökhöz vezethet, ami átmeneti vagy tartós agykárosodást vagy akár halált is okozhat.

A hypoglykaemia tünetei általában hirtelen jelentkeznek. Ezek a következők lehetnek: hideg verejtékezés, hűvös és sápadt bőr, kimerültség, idegesség vagy remegés, szorongás, szokatlan fáradtság vagy gyengeség, zavartság, koncentrációs nehézség, álmoság, rendkívül erős éhség, látászavarok, fejfájás, hányinger és szívdobogásérzés.

Azok a betegek, akiknél jelentősen javult a glykaemiás kontroll (például intenzív kezelés következtében) a hypoglykaemiára figyelmeztető szokásos tünetek megváltozását tapasztalhatják, és ennek megfelelően kell őket tanáccsal ellátni. Régóta fennálló diabetes esetén megszűnhetnek a hypoglykaemiára figyelmeztető szokásos tünetek.

A hypoglykaemiára való hajlamot fokozó tényezők különösen szoros monitorozást igényelnek. Ezek közé tartozik a fizikai aktivitás megváltozása, az étrend megváltoztatása vagy étkezés kihagyása, az alkoholfogyasztás, bizonyos más gyógyszerekkel végzett egyidejű kezelés (lásd 4.5 pont), betegség, az inzulinérzékenység javulása (például stresszt kiváltó tényezők megszűnése vagy testtömegváltozás révén), az injekció beadási területének megváltoztatása, valamint bizonyos rendezetlen endokrin zavarok.

A bázisinzulinok hosszú hatástartama késleltetheti a hypoglykaemia megszűnését. Hypoglykaemiás epizód fellépésekor ajánlott, hogy a hypoglykaemia rendeződéséig a beteg gyakran mérje a vércukorszintjét.

Emésztőrendszeri mellékhatások

A GLP-1-receptor-agonisták, mint a Kyinsu egyik összetevőjének, a szemaglutidnak az alkalmazása, emésztőrendszeri mellékhatásokkal járhat (lásd 4.8 pont). Ezt figyelembe kell venni vesekárosodással rendelkező betegek kezelésekor, mert az émelygés, a hányás és a hasmenés dehydratiót okozhat, ami ronthatja a vesefunkciót. A betegeket tájékoztatni kell az emésztőrendszeri mellékhatásokat kísérő dehydratio várható kockázatáról, és a folyadékvesztés elkerülése érdekében óvintézkedéseket kell tenni.

Aspiráció általános anesztéziával vagy mély szedációval összefüggésben

Pulmonalis aspiráció eseteiről számoltak be olyan, GLP-1-receptor-agonistákat kapó betegeknél, akiknél általános anesztéziát vagy mély szedációt végeztek. Ezért az általános anesztéziával, illetve mély szedációval végzett beavatkozások elvégzése előtt mérlegelni kell a késleltetett gyomorürítés következtében visszamaradó gyomortartalom miatt kialakuló fokozott kockázatot (lásd 4.8 pont).

Hyperglykaemia

A hyperglykaemiás események incidenciája növekedett a Kyinsu esetében az aszpart inzulinnal együtt alkalmazott glargin inzulinhoz (4,1% vs. 1,2%), és az ikodek inzulinhoz (4,2% vs. 2,6%) képest. A Kyinsu esetében a legtöbb hyperglykaemiás eseményt a kezelés első 12 hetében jelentették. Azoknál a betegeknél, akiket korábban magasabb napi bázisinzulin-dózisokkal (≥ 40 E) kezeltek a vizsgálat előtt, és akiknél magasabb volt a kiindulási glykált haemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) ($\geq 8,5\%$), az éhomi plazmaglükóz értékei legfeljebb 3 mmol/l-rel nőttek a Kyinsu injekcióval történő kezelés elkezdése utáni első két hétben, ezt követően ezek az értékek csökkenni kezdtek, visszatértek a kiindulási értékekhez a 7–9. héten, és elérték a glykaemiás célértéket ($<7,2$ mmol/l) a 14–17. héten. A kezelés megkezdése során a beteg vércukorértékét szorosan kell monitorozni. Az éhomi plazmaglükózsint kezdeti emelkedése a folyamatos titrálás után megszűnik (lásd 4.2 pont).

Az antidiabetikumok nem megfelelő adagolása és/vagy a kezelés megszakítása hyperglykaemiához és potenciálisan diabeteses ketoacidosishoz vezethet. Továbbá egyidejű betegségek, különösen a fertőzések hyperglykaemiához vezethetnek, és így megnövelhetik az antidiabetikumok iránti szükségletet.

A hyperglykaemia első tünetei rendszerint fokozatosan, órák, illetve napok alatt alakulnak ki. Ezek a következők lehetnek: szomjúságérzés, gyakori vizeletürítés, émelygés, hányás, álmoság, kipirult és száraz bőr, szájszárazság, étvágytalanság, valamint acetonos lehelet. A kezeltlen hyperglykaemiás események végül diabeteses ketoacidosishoz vezetnek, amely életveszélyes állapot. Súlyos hyperglykaemia esetén megfontolandó gyors hatású inzulin alkalmazása.

Akut pancreatitis

GLP-1-receptor-agonisták, köztük a szemaglutid, alkalmazásakor akut pancreatitist figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A betegek figyelmét fel kell hívni az akut pancreatitis jellegzetes tüneteire. Pancreatitis gyanúja esetén a Kyinsu alkalmazását abba kell hagyni. Ha az akut pancreatitis beigazolódik, nem szabad újratekdeni a Kyinsu injekcióval történő kezelést. Elővigyázatosság szükséges azoknál a betegeknél, akiknek az anamnesisében pancreatitis szerepel.

Diabeteses retinopathia

A diabeteses retinopathiában szenvedő, inzulinnal és szemaglutiddal kezelt betegeknél korábban azt figyelték meg, hogy megnő a diabeteses retinopathia által kiváltott szövődmények kialakulásának a kockázata. Azokat a betegeket, akiknek a kórtörténetében diabeteses retinopathia szerepel, ezért

szorosan monitorozni kell, és a klinikai irányelvek szerint kell kezelni őket. A glükózkontroll gyors javulása a diabeteses retinopathia átmeneti súlyosbodásával járt (lásd 4.8 pont), de más mechanizmus sem zárható ki. Nem áll rendelkezésre tapasztalat a Kyinsu alkalmazásával kontrollálatlan és potenciálisan instabil diabeteses retinopathiában vagy makulopathiában szenvedő betegeknél, ezért náluk a Kyinsu alkalmazása nem ajánlott.

A kiinduláskor diabetes retinopáthiában nem szenvedő betegekkel kapcsolatban lásd a 4.8 pontot.

Túlérzékenységi reakciók

Az ikodek inzulinra vagy a szemaglutidra kialakuló azonnali típusú allergiás reakciók potenciálisan életveszélyesek lehetnek.

Klinikai vizsgálatokban a Kyinsu injekcióval kezelt betegeknél túlérzékenységi reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont).

Lipodystrophia és cutan amyloidosis (az injekció beadásának helyén fellépő reakciók)

A betegeket meg kell tanítani arra, hogy folyamatosan váltogassák az injekció beadási helyét a lipodystrophia és a cutan amyloidosis kockázatának csökkentése érdekében (lásd 4.8 pont). Ha ilyen reakciókat mutató helyekre adják be az inzulin-injekciókat, fennáll az inzulin késleltetett felszívódásának kockázata, ami ronthatja a glykaemiás kontrollt. Beszámoltak arról, hogy hypoglykaemiához vezetett, amikor a beteg hirtelen olyan injekciós helyre váltott, amely nem volt érintett ilyen elváltozás által. Az injekciós hely egy ilyen elváltozás által érintett területről egy nem érintett területre történő váltása után a vércukorszint monitorozása javasolt, és mérlegelhető az antidiabetikumok dózisának módosítása is.

Pioglitazon és inzulingyógyszerek kombinációja

Pioglitazon és inzulin egyidejű alkalmazása során néhány esetben szívelégtelenség kialakulásáról számoltak be, különösen olyan betegekkel kapcsolatban, akiknél már fennálltak a pangásos szívelégtelenségre hajlamosító kockázati tényezők. A pioglitazon és a Kyinsu egyidejű alkalmazásának mérlegelése során ennek lehetőségére mindig gondolni kell. A kombinációs alkalmazás esetén a betegnél figyelni kell a pangásos szívelégtelenségre utaló jeleket és tüneteket, a testtömeg-gyarapodást és az oedemát. A pioglitazon-kezelést fel kell függeszteni, ha a szívbetegség tüneteiben bármilyen rosszabbodás tapasztalható.

Gyógyszerelési hibák elkerülése

A betegeket meg kell tanítani arra, hogy minden egyes injekció beadása előtt ellenőrizniük kell az előretöltött injekciós toll címkéjét, nehogy véletlenül összetévezzék a Kyinsu injekciót más injekciós diabetes-készítménnyel.

A betegeknél az előretöltött injekciós toll adagszámlálóján vizuálisan ellenőrizniük kell a beállított adagolási egységek számát. A vak vagy gyengén látó betegek figyelmét különösen fontos felhívni arra, hogy mindig kérjenek segítséget egy jól látó és az előretöltött injekciós toll használatára kiképzett személytől.

Az adagolási hibák és a potenciális túladagolás elkerülése érdekében a betegeknél és az egészségügyi szakembereknek sohasem szabad egy fecskendő segítségével kiszívni a gyógyszert az előretöltött injekciós tollban lévő patronból.

Tűelzáródás esetén a betegnek a betegájékoztató végén található használati utasításban leírt utasításokat kell követnie.

Átállás más injekciós diabetes-kezelésről heti Kyinsu injekcióval történő kezelésre

Más injekciós diabetes-kezelésről való átállítás során gyógyszerelési hibák léphetnek fel például túladagolás vagy adagolási hibák formájában. Ezek a hibák hypoglykaemiát, hyperglykaemiát vagy emésztőrendszeri mellékhatásokat okozhatnak. A napi vagy más heti egyszeri injekciós diabetes-kezelésről átálló betegek figyelmét különösen fontos felhívni arra, hogy ellenőrizzék, valóban az előírt helyes adagot adják-e be hetente egyszer. A betegek figyelmét különösen fontos felhívni arra, hogy ha bizonytalanok a helyes adaggal kapcsolatban, további útmutatásért egészségügyi szakemberhez kell fordulniuk.

Immunogenitás

A Kyinsu alkalmazása az ikodek inzulin és/vagy a szemaglutid elleni antitestek képződését okozhatja. Ritka esetekben az ilyen antitestek jelenléte a Kyinsu dózisének módosítását teheti szükségessé a hyperglykaemiás vagy hypoglykaemiás hajlam korrekciója érdekében (lásd 5.1 és 5.2 pont).

Nátriumtartalom

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A Kyinsu esetében nem végeztek klinikai vizsgálatokat a potenciális gyógyszer-, élelmiszer- vagy alkoholkölsönhatásokkal kapcsolatban. Az ikodek inzulin és a szemaglutid monokomponensek azonosított gyógyszerkölsönhatásai az alábbiakban láthatók:

Ikodek inzulin

Számos gyógyszerről ismert, hogy befolyásolja a glükóz metabolizmusát.

Anyagok, amelyek csökkenthetik az inzulinigényt

Orális antidiabetikumok, GLP-1-receptor-agonisták, szulfonilurea, monoaminoxidáz-gátlók (MAO-gátlók), béta-blokkolók, angiotenzin-konvertáló enzim (ACE)-gátlók, szalicilátok, anabolikus szteroidok és szulfonamidok.

Anyagok, amelyek növelhetik az inzulinigényt

Orális fogamzásgátlók, tiazidok, glükokortikoidok, pajzsmirigyhormonok, szimpatomimetikumok, növekedési hormon és danazol.

Az oktreotid/lanreotid növelheti is, de csökkentheti is az inzulinigényt.

Az alkohol fokozhatja is, de csökkentheti is az inzulin hypoglykaemiás hatását.

A béta-blokkolók elfedhetik a hypoglykaemia tüneteit.

Szemaglutid

A szemaglutid késleltetheti a gyomorürülést, és potenciálisan befolyásolhatja az egyidejűleg, *per os* alkalmazott gyógyszerek felszívódását. A szemaglutid egyidejűleg, *per os* alkalmazott gyógyszerek felszívódására gyakorolt potenciális hatását az 1 mg szemaglutid-dózis esetében vizsgálták dinamikus egyensúlyi állapotban.

A szemaglutiddal nem figyeltek meg klinikailag releváns gyógyszerkölsönhatásokat az értékelt gyógyszerek (warfarin és más kumarinszármazékok, paracetamol, orális fogamzásgátlók,

atorvasztatin, digoxin és metformin) alapján. Ezért nincs szükség dózismódosításra, ha ezeket a gyógyszereket a szemaglutiddal együtt alkalmazzák.

- Warfarin és más kumarinszármazékok: Amikor megkezdik a warfarinnal vagy más kumarinszármazékkal kezelt betegek szemaglutid-kezelését, ajánlott az INR-érték (International Normalised Ratio) gyakori monitorozása. A szemaglutid nem módosította az R- és S-warfarin teljes expozícióját, illetve C_{max} -értékét, warfarin egyszeri dózisa után (25 mg), és az INR mérése alapján a warfarin farmakodinámiás hatásai sem módosultak klinikailag jelentős mértékben. Azonban az acenokumarol és a szemaglutid együttes alkalmazásakor az INR csökkenésének eseteiről számoltak be.
- Paracetamol: A szemaglutid lassítja a gyomorürülést, amint azt a paracetamol farmakokinetikai vizsgálatok egy szabványos étkezési teszt során kimutatták. A paracetamol $AUC_{0-60perc}$ -értéke 27%-kal, C_{max} -értéke pedig 23%-kal csökkent 1 mg szemaglutid egyidejű alkalmazását követően. A teljes paracetamol expozíció ($AUC_{0-5\text{ óra}}$) nem változott. A szemaglutid esetében nem figyeltek meg klinikailag jelentős hatást a paracetamolra. Szemaglutiddal történő egyidejű alkalmazáskor nincs szükség a paracetamol dózisének módosítására.
- Orális fogamzásgátlók: Nem várható, hogy a szemaglutid csökkentené az orális fogamzásgátlók hatását, mert a szemaglutid nem módosította klinikailag jelentős mértékben sem az etinil-ösztadiol, sem a levonorgesztrel teljes expozícióját, amikor egy kombinált orális fogamzásgátlót (0,03 mg etinil-ösztadiol + 0,15 mg levonorgesztrel) a szemaglutiddal egyidejűleg alkalmaztak. Az etinil-ösztadiol expozíciója nem változott, a levonorgesztrel dinamikus egyensúlyi állapotban mért expozíciója pedig 20%-kal nőtt. A C_{max} -érték egyik vegyület esetében sem változott.
- Atorvasztatin: A szemaglutid nem módosította az atorvasztatin teljes expozícióját atorvasztatin egyszeri dózisa után (40 mg). Az atorvasztatin C_{max} -értéke 38%-kal csökkent. Ezt úgy ítélték meg, hogy klinikai szempontból nem jelentős.
- Digoxin: A szemaglutid nem módosította a digoxin teljes expozícióját, illetve C_{max} -értékét a digoxin egyszeri dózisa után (0,5 mg).
- Metformin: A szemaglutid nem módosította a metformin teljes expozícióját, illetve C_{max} -értékét napi kétszer 500 mg metformin 3,5 napig történő adása után.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Nincs elérhető információ a Kyinsu termékenységre, terhességre és szoptatásra gyakorolt hatásairól. A monokomponensekre vonatkozólag azonosított figyelmeztetések és óvintézkedések az alábbiakban olvashatók.

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes nőknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk a Kyinsu injekcióval történő kezelés alatt és 2 hónapig azt követően.

Terhesség

Nincs klinikai tapasztalat az ikodek inzulin várandós nőknél történő alkalmazására vonatkozólag. Állatoknál, az ikodek inzulinnal végzett szaporodási vizsgálatok nem mutattak ki embriotoxikus vagy teratogén hatást.

A szemaglutid várandósoknál történő alkalmazása tekintetében korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre. A szemaglutiddal végzett reprodukciós állatkísérletek során reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

Ezért a szemaglutiddal kapcsolatos állatkísérletek eredményei és a korlátozott klinikai tapasztalatok miatt a Kyinsu nem alkalmazható terhesség alatt.

Ha a beteg terhességet szeretne vagy terhes lesz, a Kyinsu injekcióval végzett kezelést abba kell hagyni.

Tervezett terhesség előtt legalább 2 hónappal le kell állítani a Kyinsu injekcióval végzett kezelést a hosszú felezési idő miatt (lásd 5.2 pont).

Szoptatás

Nem ismert, hogy az ikodek inzulin kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, patkányokkal végzett vizsgálatok során nyert farmakodinámiás / toxikológiai adatok az ikodek inzulin kiválasztódását igazolták a laktáló állatok tejébe. Az újszülött/csecsemő vonatkozásában a kockázatot nem lehet kizárni.

Utódjukat szoptató patkányoknál a szemaglutid kiválasztódott az anyatejbe. Az anyatejjel táplált gyermekekre gyakorolt kockázat nem zárható ki.

Ezért a monokomponensekkel a szoptató patkányoknál észlelt eredmények miatt a Kyinsu injekciót nem szabad a szoptatás időszaka alatt alkalmazni.

Termékenység

Az ikodek inzulin humán termékenységre gyakorolt hatása nem ismeret. Állatoknál, az ikodek inzulinnal végzett szaporodási vizsgálatok nem mutattak ki káros hatásokat a termékenység tekintetében.

A szemaglutid humán termékenységre kifejtett hatása nem ismert. A szemaglutid nem volt hatással hím patkányok termékenységére. Nőstény patkányoknál az ivarzási ciklus meghosszabbodását és a peteérések számának enyhe csökkenését figyelték meg olyan adagok esetén, amelyek maternális testtömegcsökkenést okoztak (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Kyinsu nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket.

A beteg koncentrációs és reakcióképessége romolhat hypoglykaemia vagy hyperglykaemia, vagy például látászavar következtében. Ez kockázatot jelenthet azokban az esetekben, amikor ezek a képességek különösen fontosak (például gépjárművezetés vagy gépkezelés).

A betegek figyelmét különösen fontos felhívni arra, hogy tegyenek óvintézkedéseket a vezetés közben jelentkező hypoglykaemia elkerülésére. Ez különösen azok esetében fontos, akiknél csökkent vagy hiányzik a hypoglykaemia figyelmeztető tünetei iránti érzékenység, valamint akiknek gyakran vannak hypoglykaemiás epizódjai. A gépjárművezetésre vonatkozó ajánlást ezen körülmények között kell meghatározni.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Összességében, az ikodek inzulin/szemaglutid biztonságossági profilja összhangban van a monokomponensek biztonságossági profiljával. Az ikodek inzulin/szemaglutid-kezelés során leggyakrabban jelentett mellékhatások a hypoglykaemia és az emésztőrendszeri mellékhatások voltak, beleértve a hányingert (20,1%) és a hasmenést (13,8%) (lásd alább a „Kiválasztott mellékhatások leírása” című részt).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az ikodek inzulin/szemaglutid készítmény klinikai fejlesztési programjának 52 hétig tartó IIIa fázisú klinikai vizsgálataiban 1325 beteget kezeltek ikodek inzulin/szemaglutid injekcióval.

Az ikodek inzulin/szemaglutid-készítmény alkalmazásával összefüggésbe hozott, klinikai vizsgálatokból származó mellékhatások táblázatos összefoglalása alább látható. A mellékhatásokat a MedDRA szervrendszeri kategóriák szerint, a preferált kifejezések (PT – Preferred Terms) alapján sorolták be, és a IIIa fázisú klinikai vizsgálatokban tapasztalt gyakoriságuknak megfelelően kerülnek bemutatásra. A mellékhatások gyakorisági kategóriáinak meghatározása: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\,000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\,000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak felsorolva.

1. táblázat Mellékhatások

MedDRA szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység ¹		Anaphylaxiás reakciók ⁷	
Anyagcsere és táplálkozási betegségek és tünetek	Hypo-glykaemia	Csökkent étvágy			
Idegrendszeri betegségek és tünetek		Fejfájás Szédülés	Ízérzékelési zavar		
Szembetegségek és szemészeti tünetek		A diabeteses retinopathia szövődményei ²			
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek		A szívfrekvencia növekedése ³			
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Émelygés Hasmenés	Hányás Hasi fájdalom ⁴ Hasfeszülés Székrekedés Dyspepsia Gastritis Gastro-oesophagealis reflux betegség (GERD) Eructatio Flatulencia	Akut pancreatitis Késleltetett gyomorürülés ⁷		Bélelzáródás ⁸
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek			Cholelithiasis		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei				Lipodystrophia Cutan amyloidosis	Angioedema ⁸

MedDRA szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori	Nem gyakori	Ritka	Nem ismert
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		Kimerültség	Az injekció beadásának helyén fellépő reakció ⁵ Perifériás oedema ⁶		
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		Megemelkedett lipázszint ⁷ Megemelkedett amilázszint ⁷			

¹Összefoglaló név, amelybe a túlérzékenységi reakciókkal kapcsolatos mellékhatások tartoznak bele, mint például a bőrkiütés.

²Összefoglaló név, amelybe a diabeteses retinopathiával kapcsolatos mellékhatások tartoznak bele.

³Összefoglaló név, amelybe a szívfrekvencia növekedésével kapcsolatos mellékhatások tartoznak bele.

⁴Összefoglaló név, amelybe a hasi fájdalommal kapcsolatos mellékhatások tartoznak bele.

⁵Összefoglaló név, amelybe az injekció beadásának helyén fellépő reakciókkal kapcsolatos mellékhatások tartoznak bele.

⁶Összefoglaló név, amelybe a perifériás oedemával kapcsolatos mellékhatások tartoznak bele.

⁷Subcutan szemaglutid-monoterápiával végzett IIIa fázisú klinikai vizsgálatokban megfigyelt mellékhatások.

⁸A subcutan szemaglutid monoterápiával kapcsolatos forgalomba hozatal követő mellékhatás-jelentések alapján.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Hypoglykaemia

Az ikodek inzulin/szemaglutid injekcióval végzett IIIa fázisú klinikai vizsgálatokban a súlyos hypoglykaemiát súlyos kognitív zavarral járó, a rendeződéshez külső segítséget igénylő hypoglykaemiaként, a klinikailag szignifikáns hypoglykaemiát pedig 54 mg/dl (3,0 mmol/l) alatti plazma vércukorértékként definiálták.

A korábban bázisinzulinnal kezelt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a súlyos vagy klinikailag szignifikáns hypoglykaemiás epizódokról beszámoló betegek aránya 7,1% vs. 20,8% (ikodek inzulin/szemaglutid vs. ikodek inzulin) és 10,0% vs. 58,5% (ikodek inzulin/szemaglutid vs. bázis-bólus inzulinadagolási rend) volt. A korábban GLP-1-receptor-agonistákkal kezelt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a súlyos vagy klinikailag szignifikáns hypoglykaemiás epizódokról beszámoló betegek aránya 3,5% vs. 3,8% volt (ikodek inzulin/szemaglutid vs. subcutan szemaglutid).

A korábban bázisinzulinnal kezelt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a súlyos vagy klinikailag jelentős hypoglykaemiás epizódok becsült aránya expozíciós betegévenként (PYE – patient years of exposure) 0,153 vs. 0,68 (ikodek inzulin/szemaglutid vs. ikodek inzulin) és 0,257 vs. 2,18 (ikodek inzulin/szemaglutid vs. bázis-bólus inzulin-adagolási rend) volt. A korábban GLP-1-receptor-agonistákkal kezelt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél a súlyos vagy klinikailag jelentős hypoglykaemiás epizódok becsült aránya expozíciós betegévenként 0,04 vs. 0,033 (ikodek inzulin/szemaglutid vs. subcutan szemaglutid) volt.

Emésztőrendszeri mellékhatások

A IIIa fázisú klinikai vizsgálatok során az ikodek inzulin/szemaglutid-kezelés alatt a betegek 20,1%-ánál jelentkezett hányinger, 13,8%-ánál hasmenés, 9,1%-ánál hányás.

Korábban GLP-1-receptor-agonistákkal kezelt betegeknel a hányingert jelentő betegek aránya 11,7% volt ikodek inzulin/szemaglutid esetében, szemben a subcutan szemaglutid esetében tapasztalt 11,5%-kal, a hasmenés 11,1% volt, szemben a 12,4%-kal, a hányás pedig 5,3%, illetve 6,5% volt. A korábban bázisinzulinnal kezelt 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknel a hányingert jelentő betegek aránya 23,8% volt az ikodek inzulin/szemaglutid esetében, szemben az ikodek inzulinnal kezelt 3,9%-kal, a hasmenés 15,8%, volt szemben a 7,3%-kal, a hányás pedig 10,6%, illetve 2,6% volt. A hányingert jelentő betegek aránya ikodek inzulin/szemaglutid esetében 21,8% volt, szemben a bázis-bólus inzulinkezelés esetében megfigyelt 2,4%-kal, a hasmenés 12,6% volt, szemben az 5,5%-kal, a hányás pedig 10,0% volt szemben a 2,7%-kal.

A legtöbb esemény enyhe vagy közepesen súlyos volt, a medián időtartam 2–4 nap volt, és a jelentett események száma az idő függvényében csökkent. A mellékhatások miatt a betegek 2,5%-ánál a kezelés abbahagyására, 1,7%-ánál a kezelés megszakítására, 4,2%-ánál pedig az adag csökkentésére került sor.

A diabeteses retinopathia szövődményei

Egy 2 évig tartó klinikai vizsgálat során a subcutan szemaglutidot vizsgálták 3297, olyan beteg bevonásával, akik 2-es típusú diabetesben szenvedtek, magas volt a kardiovaszkuláris rizikójuk, hosszú ideje állt fenn náluk diabetes, és rosszul kontrollált volt a vércukorszintjük. Ebben a vizsgálatban diabeteses retinopathia szövődményének minősített esemény a szemaglutid mellett (3,0%) több betegnél fordult elő, mint placebo mellett (1,8%). Ezt ismert diabeteses retinopathiában szenvedő, inzulinnal kezelt betegek körében figyelték meg. A kezelési különbség korán jelentkezett, és a vizsgálat teljes ideje alatt fennállt.

Az ikodek inzulin/szemaglutid injekciót vizsgáló, 52 hétig tartó IIIa fázisú klinikai vizsgálat, amelybe 2637, hosszú ideje fennálló 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteget vontak be, az ikodek inzulin/szemaglutid készítménnyel kezelt résztvevők 9,3%-ánál, illetve a komparátorokkal kezelt résztvevők 8,1%-ánál jelentettek a diabeteses retinopathiával kapcsolatos nem kívánatos eseményeket. Azoknál a résztvevőknél, akiknél a vizsgálat megkezdésekor nem volt diabeteses retinopathiájuk, az 52. héten az ikodek inzulin/szemaglutid csoportban 5,2%-nál és az összehasonlító csoportban 3,8%-nál figyeltek meg diabeteses retinopathiát. Az események többsége enyhe vagy mérsékelt volt, és a vizsgálat végén nem észleltek jeleket, illetve tüneteket.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Lipodystrophia (beleértve a lipohypertrophiát és a lipoatrophiát is) és cutan amyloidosis alakulhat ki az injekció helyén, késleltetve az inzulin helyi felszívódását. Az injekció beadási helyének folyamatos változtatása a megadott területen belül csökkentheti vagy megelőzheti ezeket a reakciókat (lásd 4.4 pont).

A szívfrekvencia növekedése

A GLP-1-receptor-agonisták alkalmazásakor a pulzusszám emelkedését figyelték meg. A két IIIa fázisú vizsgálatban a szemaglutiddal korábban nem kezelt betegeknel az ikodek inzulin/szemaglutid kezelésnél mért becsült átlagos pulzusváltozások 1,59 bpm vs. -0,12 bpm (ikodek inzulin/szemaglutid vs. ikodek inzulin), illetve 1,11 bpm vs. 0,67 bpm (ikodek inzulin/szemaglutid vs. bázis-bólus inzulin kezelési rend) voltak. Az ikodek inzulin/szemaglutid injekciót a szemaglutiddal összehasonlító IIIa fázisú vizsgálat az ikodek inzulin/szemaglutid esetében -1,11 bpm, a szemaglutid esetében pedig -0,40 bpm becsült átlagos pulzusváltozást mutatott.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Hypoglykaemia és gastrointestinalis mellékhatások alakulhatnak ki, ha a beteg a szükségesnél több Kyinsu injekciót kap.

A hypoglykaemia egymást követő stádiumokban alakulhat ki:

- Az enyhe hypoglykaemiás epizódokat glükóz vagy egyéb cukortartalmú élelmiszer szájon át történő adásával lehet kezelni. Ajánlatos ezért, hogy a beteg állandóan hordjon magánál cukortartalmú élelmiszert.
- A súlyos hypoglykaemiás rosszullétek, amikor a beteg nem tudja önmagát kezelni, glükagon-gyógyszerkészítménnyel kezelhetők, amelyet erre betanított személy ad be intramuscularisan vagy subcutan vagy intranasalisán; illetve egészségügyi személyzet által intravénásan alkalmazott glükózzal. Intravénásan glükózt kell adni, ha a beteg 10–15 percen belül nem reagál a glükagonra. Miután a beteg visszanyerte az eszméletét, a visszaesés megelőzése érdekében ajánlatos a szájon át történő szénhidrátbevitel.

Gastrointestinalis mellékhatások esetén a beteg klinikai jeleinek és tüneteinek megfelelően megfelelő kezelést kell indítani. A szemaglutid hosszú, kb. 1 hetes felezési idejét figyelembe véve a tünetek hosszú távú megfigyelése és kezelése lehet szükséges.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Diabetesben alkalmazott gyógyszerek hosszú hatástartamú inzulinok és analógjaik, injekció formájában történő beadásra.
ATC kód: A10AE57.

Hatásmechanizmus

Az ikodek inzulin/szemaglutid két hatóanyagot kombinál egymást kiegészítő hatásmechanizmussal a glykaemiás kontroll javítása érdekében: az ikodek inzulint, ami egy bázisinzulin-analóg és a szemaglutidot, ami egy GLP-1-receptor-agonista.

Ikodek inzulin

Az ikodek inzulin lassú és állandó vércukorszint-csökkentő hatását az albuminhoz kötődés, az inzulinreceptorhoz való csökkent kötődés és a clearance határozza meg. Az ikodek inzulin jóval hosszabb felezési ideje annak a keringésben és a szövetek közötti térben lévő depónak köszönhető, amelyből az ikodek inzulin lassan és folyamatosan szabadul fel, és specifikusan kötődik az inzulinreceptorhoz. Amikor az ikodek inzulin a humán inzulinreceptorhoz kötődik, ugyanolyan farmakológiai hatásokat fejt ki, mint a humán inzulin.

Az inzulin – beleértve az ikodek inzulint is – elsődleges hatása a glükózmetabolizmus szabályozása. Az inzulin és analógjai specifikus inzulinreceptorok aktiválásával csökkentik a vércukorszintet, főként a vázizomzatban és zsírszövetben a perifériás glükózfelvétel stimulálása révén, valamint a máj glükóztermelésének gátlása által. Az inzulin továbbá gátolja a lipolízist és a proteolízist, valamint fokozza a fehérjeszintézist.

Szemaglutid

A szemaglutid egy GLP-1-analóg, a humán GLP- 1-hez viszonyított 94%-os szekvenciahasonlósággal. A szemaglutid GLP-1-receptor-agonistaként hat, amely szelektíven kötődik a GLP-1-receptorhoz, a natív GLP-1 célpontjához, és aktiválja azt.

A GLP-1 egy olyan fiziológiai hormon, amely többféle hatást fejt ki a glükóz- és étvágy szabályozásra, valamint a cardiovascularis rendszerre. A glükóz- és étvágy szabályozó hatásokat a hasnyálmirigyben és az agyban GLP-1-receptorok közvetítik specifikusan.

A szemaglutid glükózfüggő jelleggel csökkenti a vér glükózsztintjét oly módon, hogy stimulálja az inzulin-elválasztást és csökkenti a glukagon-elválasztást, amikor magas a vér glükózsztintje. A vércukorszint csökkentésének mechanizmusában szerepet játszik a gyomor ürülésének kismértékű késleltetése is a korai postprandialis fázisban. Hypoglykaemia alatt a szemaglutid csökkenti az inzulin-elválasztást, de nem mérsékli a glukagon-elválasztást.

A szemaglutid az energiabevitel mérséklése révén csökkenti a testtömeget és a testzsírtömeget, egy általános étvágycsökkenést beleértve. Emellett a szemaglutid csökkenti azt a késztetést, hogy a beteg a magas zsírtartalmú ételeket részesítse előnyben.

GLP-1-receptorok a szívben, az érrendszerben, az immunrendszerben és a vesékben is expresszálódnak. A szemaglutid hatásmechanizmusa valószínűleg többtényezős. A közvetett hatásokat a szemaglutid plazma lipidekre gyakorolt kedvező hatása, a szisztolés vérnyomás csökkenése és a gyulladás csökkenése jelzi a klinikai vizsgálatokban, de valószínűleg ezekben közvetlen hatások is közrejátszottak. Állatkísérletekben a szemaglutid oly módon csökkentette az atherosclerosis kialakulását, hogy megelőzte az aorta plakk progresszióját és a plakkon belül csökkentette a gyulladást.

A klinikai adatok azt mutatták, hogy a szemaglutid csökkentette az albuminuriát a vesebetegségben szenvedő betegeknél.

Farmakodinámiai hatások

Ikodek inzulin/szemaglutid

Az ikodek inzulin és a szemaglutid kombináció hatását az ikodek inzulin/szemaglutid farmakodinámiájára nem vizsgálták klinikai farmakológiai vizsgálatban.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az ikodek inzulin/szemaglutid biztonságosságát és hatásosságát három nemzetközi, randomizált, aktív kontrollos, párhuzamos csoportos, III. fázisú klinikai vizsgálattal értékelték. A három klinikai vizsgálatban (COMBINE 1–3) az elsődleges célkitűzés a glykaemiás kontroll értékelése volt, amelyet a HbA_{1c} változásában mértek a kiindulástól az 52. hétig. Ezeket a vizsgálatokat különböző, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegpopulációkkal végezték, amelyeket korábbi antidiabetikus kezelésük alapján határoztak meg. A komparátor kezelések közé tartozott a heti egyszeri ikodek inzulin (COMBINE 1), az 1 mg subcutan szemaglutid (COMBINE 2) és a 100 egység/ml glargin inzulin és aszpart inzulin kombinációjából álló bázis-bólus kezelés (COMBINE 3).

Az összes IIIa fázisú klinikai vizsgálatban az ikodek inzulin/ szemaglutid kezdő adagja 40 adagolási egység volt (ami 40 egység ikodek inzulin és 0,114 mg szemaglutidnak felel meg), és a dózisokat hetente egyszer titrálták +/- 10 egységgel a titrálási séma alapján (lásd 2. táblázat).

2. táblázat: Az ikodek inzulin/szemaglutid titrálási rendje a COMBINE 1–3 vizsgálatban

Felhasználandó érték	Éhomi plazmaglükóz		Adagmódosítás
	mmol/l	mg/dl	Adagolási egységek
Legalacsonyabb éhomi plazmaglükóz	< 4,4	< 80	-10
Az éhomi plazmaglükóz átlaga	4,4–7,2	80–130	0
	> 7,2	> 130	+10

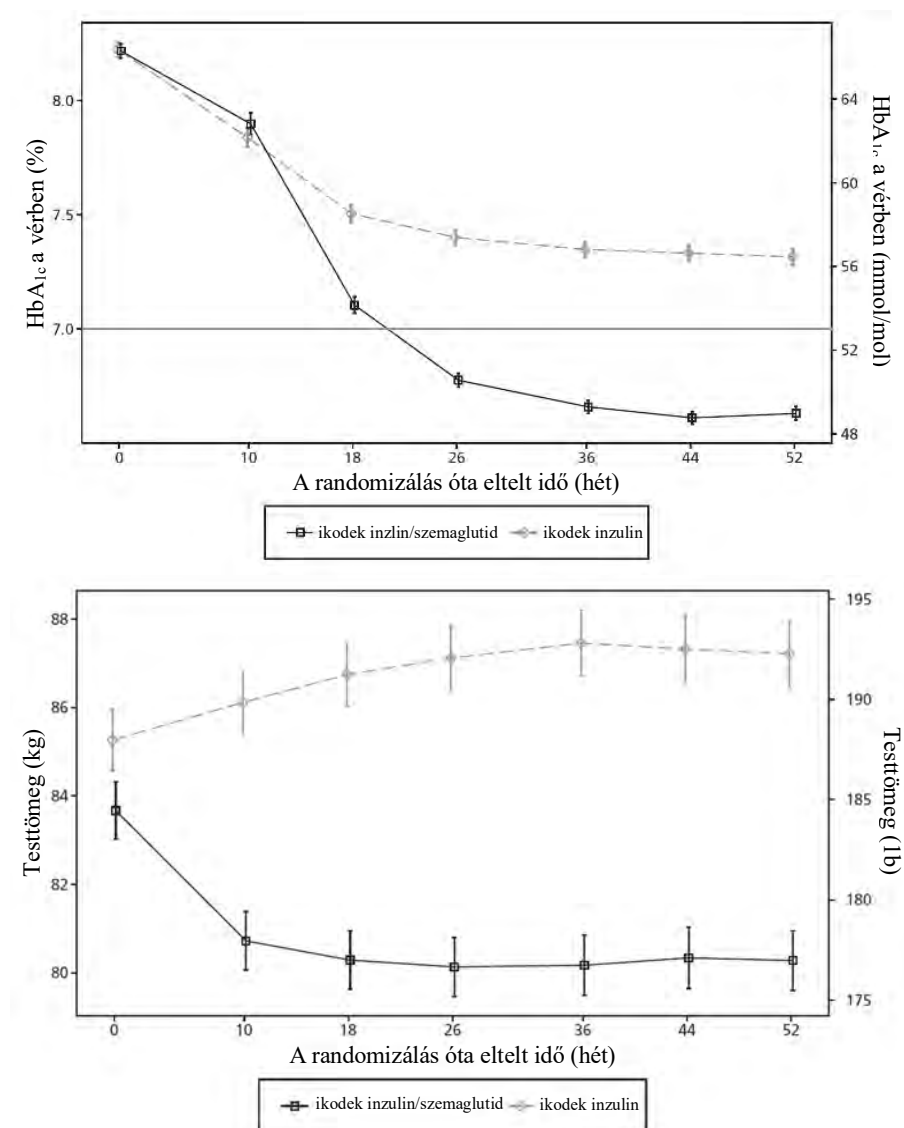
A III. fázisú klinikai vizsgálatokban a dózismódosítás a titrálás napján és az azt megelőző két napon mért három, reggeli előtti, a beteg által saját magának mért plazmaglükóz-érték (SMPG) átlagán alapult.

A 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekkel végzett III. fázisú vizsgálatok lehetővé tették a jelenlegi nem inzulinos antidiabetikus kezelés ugyanazon dózisszinten történő fenntartását, a glinid-, szulfonilurea és a DPP-4 inhibitor kezelés kivételével, melyeket abbahagytak.

Átállás bázisinzulinról: ikodek inzulin/szemaglutid a heti egyszeri bázis ikodek inzulinhoz képest (4591-es COMBINE 1 vizsgálat)

Egy 52 hetes, randomizált, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatot végeztek 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek körében, akiknél a bázisinzulin nem biztosított megfelelő kontrollt, és akiket ikodek inzulin/szemaglutid vagy ikodek inzulin kezelésre randomizálták, szájon át szedett antidiabetikumokkal kiegészítve (93,6%) vagy a nélkül (6,4%). A kiinduláskor a betegeknél a diabétesz fennállásának átlagos időtartama 15,34 év volt, az átlag HbA_{1c} 8,22% és az átlag BMI 29,90 kg/m² volt.

A vizsgálat legfontosabb eredményeit az 1. ábra és a 3. táblázat tartalmazza.



Átlag (szimbólum) $\pm$ standard hiba az átlagig (hibasávok).

1. ábra A HbA_{1c} átlagos változása kezelési hét (fent) és a kezelési hétre vetített testtömeg szerint (lent) – COMBINE 1

3. táblázat Nyílt elrendezésű (52 hetes) klinikai vizsgálat eredményei a hetente egyszer adott ikodek inzulin/szemaglutid és a hetente egyszer adott ikodek inzulin összehasonlítására 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő résztvevőknél, akiknél a napi bázisinzulin nem biztosított megfelelő kontrollt – COMBINE 1

	ikodek inzulin/szemaglutid	ikodek inzulin
N (Teljes elemzési halmaz)	646	645
HbA_{1c} (%)		
Kiindulás (átlag)	8,22	8,22
Vizsgálat vége*	6,67	7,33
Változás a kiinduláshoz képest az 52. héten*	-1,55	-0,89
Becsült különbség [95%-os CI]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	

	ikodek inzulin/szemaglutid	ikodek inzulin
A HbA _{1c} -célértéket elérő betegek (%-os) aránya		
< 7% 2. vagy 3. szintű hypoglykaemia és testtömeg-növekedés nélkül	55,7	10,2
Becsült esélyhányados [95%-os CI]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	
Éhomi plazmaglükóz (FPG) (mmol/l)		
Vizsgálat vége*	6,92	7,06
Változás a kiinduláshoz képest az 52. héten*	−1,68	−1,54
Becsült különbség [95%-os CI]	−0,14 [−0,38; 0,10] ^b	
A 3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl) tartományban eltöltött idő (%)		
48–52. hét*	73,3	61,8
Becsült különbség [95%-os CI]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Testtömeg (kg)		
Kiindulás (átlag)	83,67	85,26
Kiindulási értékhez viszonyított változás az 52. héten*	−3,70	1,89
Becsült különbség [95%-os CI]	−5,59 [−6,14; −5,04] ^a	
A hypoglykaemiás epizódok aránya expozíciós betegévenként (PYE)*		
2. vagy 3. szint (a betegek %-a*)	7,1	20,8
A hypoglykaemia aránya	0,153	0,68
Becsült arányhányados [95%-os CI]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Heti bázisinzulin-adag (E)		
50–52. hét (átlag)*	182	355
Becsült különbség [95%-os CI]	−172 [−190; −155] ^b	

PYE=expozíciós betegévenként

*Legkisebb négyzetek (LS) átlaga

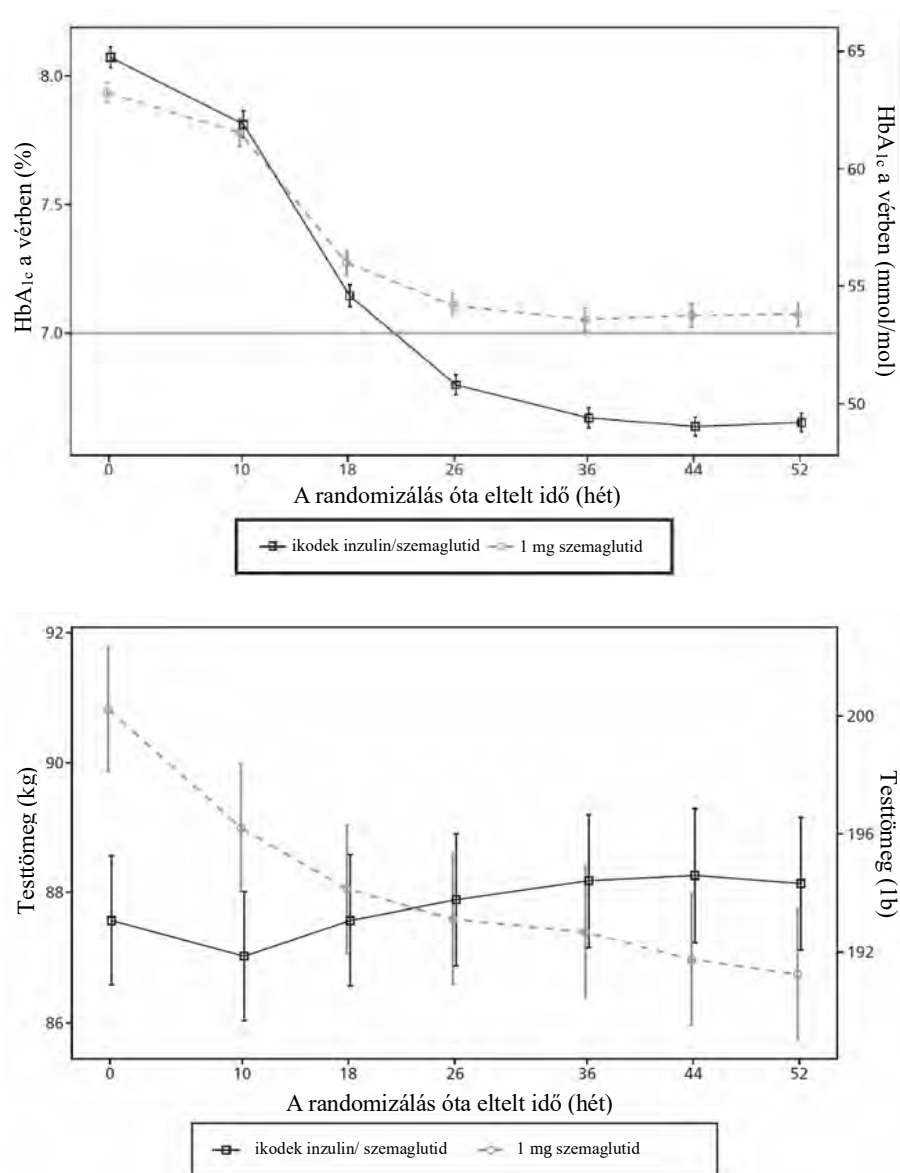
^a A multiplicitás szempontjából kontrollált.

^b A multiplicitás szempontjából nem kontrollált.

^c A 11,5% körülbelül naponta 166 perccel több tartományon belüli értéken eltöltött időnek felel meg.

Átállás GLP-1-receptor-agonistáról: ikodek inzulin/szemaglutid a GLP-1-receptor-agonistához képest (4592-es COMBINE 2 vizsgálat)

Egy 52 hetes, randomizált, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálat során az ikodek inzulin/szemaglutid biztonságosságát és hatásosságát hasonlították össze a heti egyszeri szemaglutiddal olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknek, akiknél a glykaemiás kontroll nem volt megfelelő GLP-1-receptor-agonista alkalmazása mellett. A vizsgálat értékelte mindkét kezelés hatásosságát orális antidiabetikumokkal együtt (95,6%) vagy azok nélkül (4,4%). A kiinduláskor a betegeknek a diabétesz fennállásának átlagos időtartama 12,64 év volt, az átlag HbA_{1c} 8,0%, és az átlag BMI 31,11 kg/m² volt.



Átlag (szimbólum) $\pm$ standard hiba az átlagig (hibasávok).

2. ábra A HbA_{1c} átlagos változása kezelési hét (fent) és a kezelési hétre vetített testtömeg szerint (lent) – COMBINE 2

4. táblázat GLP-1-receptor-agonistával nem megfelelően kontrollált, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek körében végzett, a heti egyszeri ikodek inzulin/szemaglutidot és a heti egyszeri szemaglutidot összehasonlító, nyílt (52 hetes) klinikai vizsgálat eredményei – COMBINE 2

	ikodek inzulin/szemaglutid	Szemaglutid 1 mg
N (Teljes elemzési halmaz)	342	341
HbA_{1c} (%)		
Kiindulás (átlag)	8,07	7,93
Vizsgálat vége*	6,65	7,10
Változás a kiinduláshoz képest az 52. héten*	-1,35	- 0,90
Becsült különbség [95%-os CI]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	

	ikodek inzulin/szemaglutid	Szemaglutid 1 mg
A HbA _{1c} -célértéket elérő betegek (%-os) aránya		
< 7% 2. vagy 3. szintű hypoglykaemia és testtömeg-növekedés nélkül az 52. héten*	30,2	40,5
Becsült esélyhányados [95%-os CI]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	
Éhomi plazmaglükóz (FPG) (mmol/l)		
Vizsgálat vége*	6,98	8,05
Változás a kiinduláshoz képest*	-2,48	-1,41
Becsült különbség [95%-os CI]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Testtömeg (kg)		
Kiindulás (átlag)	87,58	90,82
Kiindulási értékhez viszonyított változás az 52. héten*	0,84	-3,70
Becsült különbség [95%-os CI]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
A hypoglykaemiás epizódok aránya expozíciós betegévenként (PYE)*		
2. vagy 3. szint (a betegek %-a*)	3,5	3,8
A hypoglykaemia aránya	0,0399	0,0334
Becsült arányhányados [95%-os CI]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

PYE=expozíciós betegévenként

* Legkisebb négyzetek (LS) átlaga

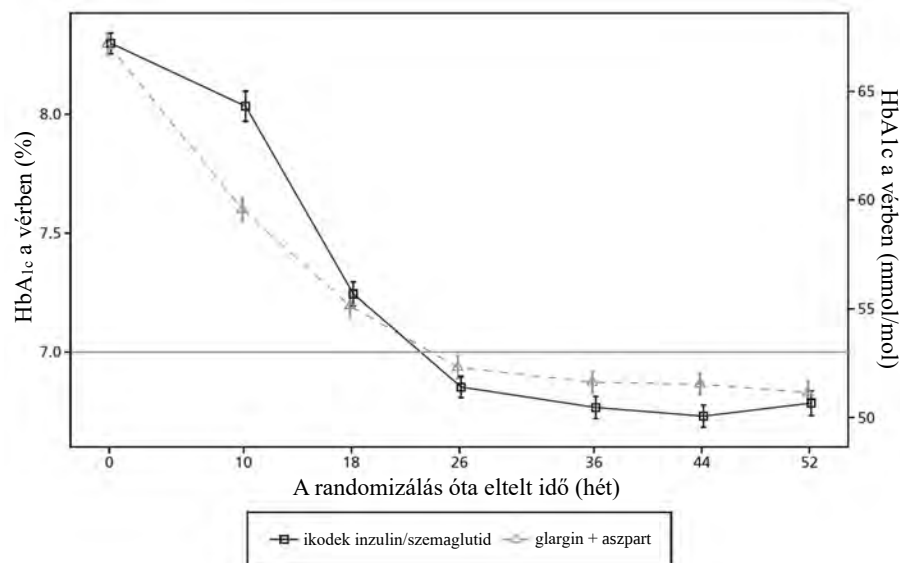
^a A multiplicitás szempontjából kontrollált.

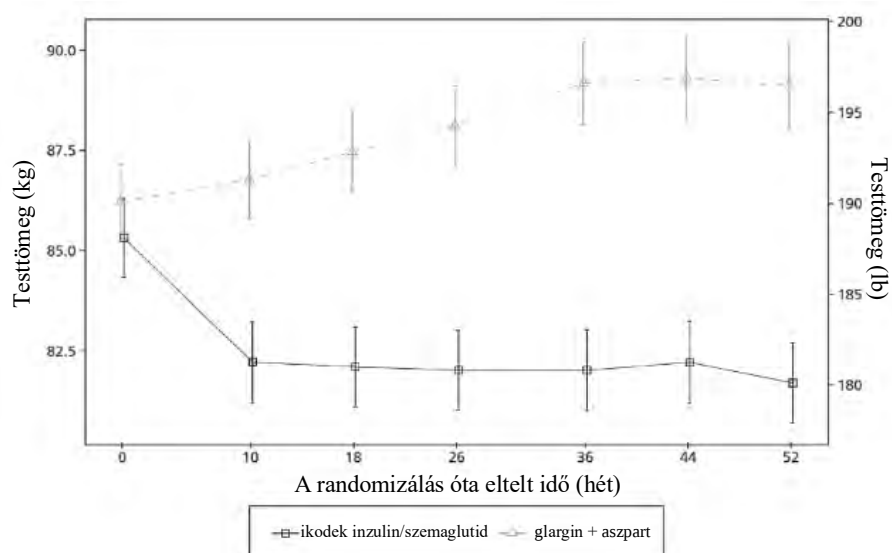
^b A multiplicitás szempontjából nem kontrollált.

Váltás az inzulinkezelésről, beleértve a bázisinzulint: ikodek inzulin/szemaglutid a bázis-bólus adagolási rendhez képest (4593-as vizsgálat- COMBINE 3).

Egy 52 hetes randomizált, nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatot végeztek olyan 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegekkel, akik bázisinzulinnal nem megfelelően kontrolláltak, és akiket ikodek inzulin/szemaglutidra vagy bázis-bólus inzulin adagolási rendre randomizáltak, orális antidiabetikumokkal (95,3%) vagy azok nélkül (4,7%). A bázis-bólus inzulin-adagolási rend napi bázisinzulinból (glargin inzulin 100 egység/ml) és bólus inzulinból (aszpart inzulin) állt. A kiinduláskor a betegeknek a diabetesz fennállásának átlagos időtartama 14,42 év volt, az átlag HbA_{1c} 8,30%, és az átlag BMI 30,39 kg/m² volt.

A vizsgálat legfontosabb eredményeit a 3. ábra és az 5. táblázat tartalmazza.





Átlag (szimbólum) $\pm$ standard hiba az átlagig (hibasávok).

3. ábra A HbA_{1c} átlagos változása kezelési hét (fent) és a kezelési hétre vetített testtömeg szerint (lent) – COMBINE 3

5. táblázat 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő résztvevők körében végzett, a heti egyszeri ikodek inzulin/szemaglutidot és a naponta alkalmazott glargin inzulin, valamint aszpart inzulin kombinációját összehasonlító nyílt elrendezésű (52 hetes) klinikai vizsgálat eredményei – COMBINE 3

	ikodek inzulin/szemaglutid	bázis-bólus inzulin adagolási rend
N (Teljes elemzési halmaz)	340	339
HbA _{1c} (%)		
Kiindulás (átlag)	8,30	8,29
Vizsgálat vége*	6,83	6,89
Kiindulási értékhez viszonyított változás az 52. héten*	-1,47	-1,40
Becsült különbség [95%-os CI]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
A HbA _{1c} -célértéket elérő betegek (%-os) aránya		
< 7% 2. vagy 3. szintű hypoglikaemia és testtömeg növekedés nélkül*	50,1	5,95
Becsült esélyhányados [95%-os CI]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	
Éhomi plazmaglükóz (FPG) (mmol/l)		
Vizsgálat vége*	7,12	7,10
Kiindulási értékhez viszonyított változás az 52. héten*	-1,56	1,58
Becsült különbség [95%-os CI]	-0,02 [-0,34; 0,38] ^c	
A 3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl) tartományban eltöltött idő (%)		
48–52. hét*	68,6	66,4
Becsült különbség [95%-os CI]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{c, d}	
Testtömeg (kg)		
Kiindulás (átlag)	85,32	86,22
Kiindulási értékhez viszonyított változás az 52. héten*	-3,56	3,16
Becsült különbség [95%-os CI]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^b	

	ikodek inzulin/szemaglutid	bázis-bólus inzulin adagolási rend
A hypoglykaemiás epizódok aránya expozíciós betegévenként*		
2. vagy 3. szint (a betegek %-a*)	10,0	58,5
A hypoglykaemia aránya	0,257	2,18
Becsült arányhányados [95%-os CI]	0,12 (0,08 – 0,17) ^b	
Heti inzulinadag (összesen) (E)		
50–52. hét (átlag)*	196	466
Becsült különbség [95%-os CI]	–270 [–303; –236] ^b	

PYE=expozíciós betegévenként

* Legkisebb négyzetek (LS) átlaga

^a A multiplicitás szempontjából kontrollált. A non-inferioritási határ 0,3%-pont.

^b A multiplicitás szempontjából kontrollált.

^c A multiplicitás szempontjából nem kontrollált.

^d 2,21% körülbelül 31 perccel többet tölt naponta a tartományon belül.

^e Az összehasonlító készítmény teljes heti inzulinadagja bázis és bólus inzulinból állt.

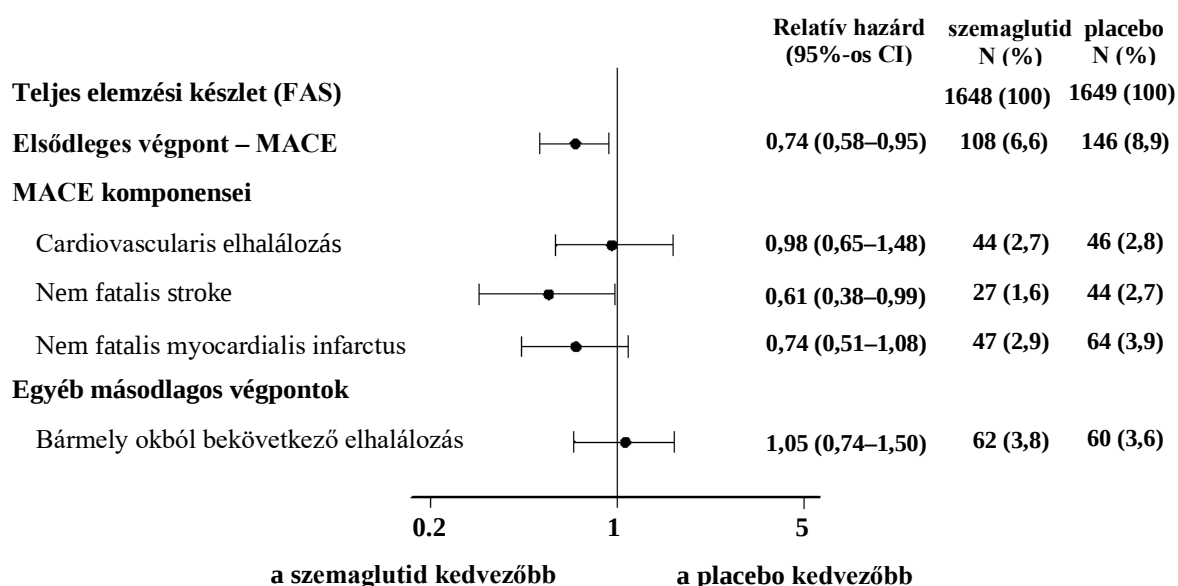
Cardiovascularis kimenetel a SUSTAIN programban (szemaglutid)

Az ikodek inzulin/szemaglutiddal nem végeztek cardiovascularis kimeneteli vizsgálatokat. Az ikodek inzulin/szemaglutid egyik összetevőjének, a szemaglutidnak a cardiovascularis eseményekre gyakorolt hatását a SUSTAIN 6 vizsgálatban értékelték (heti egyszeri subcutan alkalmazott szemaglutiddal végzett cardiovascularis kimeneteli vizsgálat), azoknál a 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő a felnőtteknél, akiknek már meglévő cardiovascularis (CV) betegségük volt, vagy akiknél fennállt a CV betegség kockázata.

A SUSTAIN 6 vizsgálat egy 104 hetes, placebo kontrolllos, kettős vak vizsgálat volt, amelyben 3297, magas szív- és érrendszeri kockázatú, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő beteg vett részt. Ezeket a betegeket hetente egyszer 0,5 mg subcutan szemaglutidra, hetente egyszer 1 mg szubkután szemaglutidra vagy ennek megfelelő placebóra randomizálták a szokásos ellátás alkalmazása mellett, 2 éves utánkövetési idővel.

A vizsgálati populációt életkor szerint osztották meg: 1598 beteg (48,5%) $\geq$ 65 éves, 321 (9,7%) $\geq$ 75 év, 20 (0,6%) pedig $\geq$ 85 éves volt. 2358 beteg volt normál állapotban vagy enyhe vesekárosodásban, 832 közepesen súlyos és 107 súlyos vagy végstádiumú vesekárosodásban szenvedett. A betegek 61%-a férfi volt, átlagéletkoruk 65 év volt, az átlag BMI 33 kg/m² volt. A cukorbetegség átlagos időtartama 13,9 év volt.

Az elsődleges végpont a randomizálástól az első jelentős nemkívánatos cardiovascularis esemény előfordulásáig (MACE - major adverse cardiovascular events): cardiovascularis elhalálozásig, nem fatális myocardialis infarctusig vagy nem fatális stroke-ig eltelt idő volt (4. ábra).



4. ábra Forest-ábra: az összetett kimenetel első megjelenéséig eltelt idő, az összetett kimenetelt alkotó komponensek és a bármely okból bekövetkező elhalálozás analízise (SUSTAIN 6)

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint az ikodek inzulin/szemaglutid vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől 2-es típusú diabetes mellitus esetén (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Immunogenitás

2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegeknél az ikodek inzulin /szemaglutid kezelés gyógyszerellenes antitestek (Anti-Drug Antibodies-ADA) kialakulását idézte elő, mind a subcutan alkalmazott ikodek inzulin, mind a szemaglutid ellen. A korábban inzulinnal még nem kezelt betegek 68,2%-nál alakultak ki ikodek inzulin elleni antitestek (COMBINE 2). A korábban inzulinnal kezelt betegek 72,5%-nál alakultak ki ikodek inzulin elleni antitestek (COMBINE 1). A legtöbb ikodek inzulin elleni antitest pozitív beteg szintén keresztreakciót mutatott a humán inzulinnal. Az ADA titerek röviddel a kezelés megkezdése után 6–10 héttel érték el a csúcspontot, majd ezt követően csökkentek.

Úgy tűnik, hogy az ikodek inzulin elleni antitestek nem hozhatók összefüggésbe az injekció beadásának helyén fellépő reakciók, a túlérzékenység vagy hypoglykaemiás epizódok fokozott kockázatával. A korlátozott esetszám miatt nem lehetett határozott következtetéseket levonni az antitest titerek kiinduláshoz viszonyított változása és a hatásossági paraméterek közötti korrelációra vonatkozóan. Az ikodek inzulin klinikai vizsgálati programjában a 26 hetes immunogenitási vizsgálatok eredményei azonban nem mutattak ki összefüggést az ikodek inzulin elleni antitestek változása és a hatásossági paraméterek között.

Az ikodek inzulin/szemaglutid kezelés során a szemaglutid elleni antitestek kialakulása ritkán fordult elő, a betegek 1,4%-ánál alakultak ki szemaglutid elleni antitestek, amelyek többnyire átmeneti jellegűek voltak. Az esetek száma túl alacsony volt ahhoz, hogy lehetővé tegye a hatásossági és biztonságossági paraméterekkel való összefüggések megfelelő értékelését. A subcutan szemaglutid klinikai vizsgálataiban nem azonosították a szemaglutid expozíciójára, a HbA_{1c}-re vagy a szemaglutid biztonságossági profiljára gyakorolt hatást és nem mutattak ki nyilvánvaló összefüggést az immunogenitással kapcsolatos mellékhatásokkal.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az alábbiak az ikodek inzulin/szemaglutid farmakokinetikai tulajdonságait mutatja be, kivéve, ha nincs külön jelezve, hogy a bemutatott adatok csak az önmagában ikodek inzulin vagy szemaglutid alkalmazásából származnak.

Az ikodek inzulin/szemaglutid farmakokinetikai profilja összhangban van a heti egyszeri adagolással, és az ikodek inzulin és a szemaglutid klinikai egyensúlyi koncentrációja 3–4 heti adagolás után alakul ki.

A gyógyszer elleni antitestek hatása nem tekinthető klinikailag relevánsnak a szemaglutid vagy az ikodek inzulin farmakokinetikája szempontjából.

Felszívódás

Klinikai farmakológiai vizsgálatokban az ikodek inzulin és a szemaglutid teljes expozíciója (relatív biohasznosulása) nem változott klinikailag releváns módon, amikor ikodek inzulin /szemaglutid kombinációként adták be, összehasonlítva az ikodek inzulin és a szemaglutid külön-külön történő alkalmazásával.

Az ikodek inzulin/szemaglutid együttes alkalmazását követően, valamint az ikodek inzulin külön történő alkalmazása után nem figyeltek meg klinikailag releváns különbségeket az ikodek inzulin becsült maximális koncentrációjában és a maximális koncentráció eléréséhez szükséges időben.

A szemaglutid maximális koncentrációja magasabb volt (egyszeri adagolás után legfeljebb kétszeres, és egyensúlyi állapotban 1,5-szeres), és a maximális koncentráció elérésének ideje korábban következett be az ikodek inzulin /szemaglutid együttes alkalmazása után, mint a szemaglutid külön alkalmazását követően.

Eloszlás

Az ikodek inzulin és a szemaglutid nagymértékben kötődik a plazmafehérjékhez (> 99% mindkettő esetében).

Biotranszformáció

Az ikodek inzulin lebomlása hasonló a humán inzulinéhoz. Mindegyik metabolit inaktív.

A szemaglutid a peptidgerinc proteolitikus hasításával és a zsírsav-oldallánc sorozatos béta oxidációjával nagymértékben metabolizálódik. Úgy tűnik, hogy a neutrális endopeptidáz enzim (NEP) részt vesz a szemaglutid metabolizmusában.

Elimináció

Az ikodek inzulin és a szemaglutid eliminációs felezési ideje a subcutan alkalmazás után körülbelül 1 hét.

Egy klinikai vizsgálatban radioaktív izotóppal megjelölt egyszeri subcutan szemaglutid dózist vizsgáltak, és azt találták, hogy a szemaglutiddal kapcsolatos anyagok fő kiürülési útvonala a vizelet és a széklet; a szemaglutiddal kapcsolatos anyagok kb. 2/3-a ürült ki a vizeletben, 1/3-a pedig a székletben. A dózis kb. 3%-a ürült ki intakt szemaglutidként a vizeletben. 2-es típusú diabeteses betegeknél a szemaglutid clearance kb. 0,05 l/h volt. A kb. 1 hetes eliminációs felezési idő miatt a szemaglutid az utolsó dózistól számítva kb. még 5 hétig van jelen a keringésben.

Linearitás/nonlinearitás

Az ikodek inzulin expozíció arányosan növekszik az ikodek inzulin/szemaglutid dózissal a vizsgált dózistartományon belül (40–350 E). A szemaglutid expozíciója megközelítőleg arányosan növekszik az ikodek inzulin/szemaglutid dózissal a vizsgált dózistartományon belül (0,1–1 mg).

Különleges betegcsoportok

Életkor, nem és etnikai hovatartozás

Az életkor (22–87 év), a nem, a rassz (fehér, fekete vagy afroamerikai, kínai, japán és más ázsiai) és az etnikai hovatartozás (spanyol vagy latin, nem hispán vagy latin) nem befolyásolta klinikailag relevánsan az ikodek inzulin /szemaglutid farmakokinetikáját a populációs farmakokinetikai elemzés eredményei alapján.

Veseelégtelenség

Összességében, a populáció farmakokinetikai elemzés alapján az ikodek inzulin és a szemaglutid farmakokinetikai tulajdonságai az ikodek inzulin/szemaglutid beadása után megmaradnak, és nincs klinikailag releváns különbség a normál veseelégtelenségű betegek és a veseelégtelenségben szenvedő betegek között, mindazonáltal a végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegekkel kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak.

Ikodek inzulin

Nincs különbség az ikodek inzulin farmakokinetikájában a veseelégtelenségben szenvedő és az egészséges résztvevők között.

Szemaglutid

A veseelégtelenség klinikailag nem befolyásolja érdemben a szemaglutid farmakokinetikáját. Ezt különböző (enyhe, közepes, súlyos fokú, valamint dialízist igénylő) veseelégtelenség esetén, normál veseelégtelenségű résztvevőkkel összehasonlítva mutatták ki egyszeri 0,5 mg subcutan szemaglutid adag alkalmazását követően. Ugyanezt mutatták ki veseelégtelenségben szenvedő 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő résztvevőknél is a IIIa fázisú klinikai vizsgálatok adatai alapján, jóllehet a végstádiumú vesebetegségben szerzett tapasztalatok korlátozottak voltak.

Májelégtelenség

Ikodek inzulin

Nincs különbség az ikodek inzulin farmakokinetikájában a májelégtelenségben szenvedő és az egészséges résztvevők között.

Szemaglutid

A májelégtelenség egyáltalán nem befolyásolja a szemaglutid expozícióját. Egy egyszeri 0,5 mg subcutan szemaglutid dózissal végzett vizsgálatban a szemaglutid farmakokinetikáját különböző (enyhe, közepes vagy súlyos) fokú májelégtelenségben értékelték, normál májfunctiójú résztvevőkkel összehasonlítva.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai jellegű adatok azt igazolták, hogy az ikodek inzulin/szemaglutid alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges biztonságossági aggályok nem várhatók.

Ikodek inzulin

A farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, és reprodukcióra kifejtett toxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai adatok nem igazolták, hogy az ikodek inzulin monokomponens alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges biztonságossági aggályok lennének várhatók. Az ikodek inzulin mitogén hatásának és metabolikus hatásának az aránya hasonló a humán inzulinéhoz.

Szemaglutid

A farmakológiai biztonságossági, ismételt adagolású dózistoxicitási, és genotoxicitási vizsgálatokból származó nem klinikai adatok nem igazolták, hogy a szemaglutid monokomponens alkalmazásakor humán vonatkozásban különleges biztonságossági aggályok lennének várhatók.

A rágsálókban megfigyelt nem letális C-sejtes pajzsmirigy-tumorsejtjei a GLP-1-receptor-agonisták osztályhatásai. Egerek és patkányok 2 évig tartó karcinogenitási vizsgálatai során a szemaglutid C-sejtes pajzsmirigy-tumorsejtjeit okozott klinikailag releváns expozíciók esetén. A kezeléssel összefüggő egyéb tumort nem észleltek. A rágsálók C-sejtes tumorait egy olyan nem genotoxikus, specifikus GLP-1-receptor által közvetített mechanizmus okozza, amelyre a rágsálók különösen érzékenyek. Ennek jelentősége az emberre vonatkoztatva alacsonynak minősíthető, de teljesen nem zárható ki.

Patkányokkal végzett embryo-foetalis fejlődési vizsgálatokban a szemaglutid a klinikailag releváns expozíciónál kisebb expozíció esetén is okozott embriotoxicitást. A szemaglutid határozott maternális testtömegcsökkenést okozott, és csökkent az embriók túlélése és növekedése is. A patkánymagzatoknál jelentős csontrendszeri és zsigeri malformációkat észleltek, többek között a hosszú csontokra, a bordákra, a csigolyákra, a farokra, a vérerekre és az agykamrákra kifejtett hatásokat. Mechanisztikus értékelések azt mutatták, hogy az embriotoxicitásban az embryo felé a petesejtjei át irányuló tápanyagellátás GLP-1-receptor által közvetített romlása játszik szerepet. Mivel a petesejtjei anatómiája és funkciója fajoként eltérő, és mivel a főemlős majmok petesejtjei hiányzik a GLP-1-receptor expressziója, ez a mechanizmus humán vonatkozásban valószínűleg nem releváns. A szemaglutid magzatra gyakorolt közvetlen hatását azonban nem lehet kizárni.

Nyulakkal és közönséges makákókkal végzett fejlődési toxicitási vizsgálatokban a vemhesség elvesztésének emelkedését és a magzati rendellenességek incidenciájának enyhe emelkedését észlelték klinikailag releváns expozícióknál. Ezek a leletek egybeestek a határozott, akár 16%-os maternális testtömegcsökkenéssel. Nem ismert, hogy ezek a hatások a GLP-1 közvetlen hatásaként a csökkent maternális táplálékfogyasztással kapcsolatosak-e.

Közönséges makákóknál kiértékeltek a postnatális növekedést és fejlődést. Elléskor az utódok némileg kisebbek voltak, de a szoptatási időszakban behozták a lemaradást.

Fiatal patkányokban a szemaglutid késleltette a nemi érést mind a hím, mind a nőstény egyedek esetén. Ez a késés nem volt hatással egyik nem termékenységére, illetve reprodukzív kapacitására sem, és nem befolyásolta azt sem, hogy a nőstények képesek-e megtartani a vemhességet.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

cink-acetát
glicerín (E 422)
fenol
metakrezol
nátrium-klorid
nátrium-hidroxid (a pH beállításához) (E 524)
sósav (a pH beállításához) (E 507)
injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer nem keverhető más gyógyszerekkel.

A Kyinsu injekciót tilos infúziós folyadékokhoz adni.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

Felhasználhatósági időtartam az injekciós toll első felbontása után

Az első felbontás után vagy ha a beteg tartalékként magával hordja, a gyógyszer legfeljebb

- 6 hétig tárolható (Kyinsu 700 egység/ml + 2 mg/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (0,43 ml)).
- 8 hétig tárolható (Kyinsu 700 egység/ml + 2 mg/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban (1,5 ml és 1 ml)).

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

A fénytől való védelem érdekében a kupakot tartsa a tollon.

6.4 Különleges tárolási előírások

Az első felbontás előtt:

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható! Bármilyen hűtést biztosító (fagyos) alkatrésztől vagy tárgytól távol tartandó.

A fénytől való védelem érdekében a kupakot tartsa a tollon.

Az első felbontás után, vagy ha tartalékként hordják

A gyógyszer első felbontás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Előretöltött, többadagos, eldobható, polipropilénből, polioximetilénből, polikarbonát akrilnitril-butadién-sztirolból és akril-nitril-butadién-sztirolból készült injekciós toll, amely egy (klórbutil) dugattyúval és (bromobutil) laminált gumilemezzel lezárt, 0,43, 1, vagy 5 ml oldatot tartalmazó (I-es típusú üvegből készült) patront tartalmaz.

Az előretöltött injekciós tollat 30G, 31G és 32G legfeljebb 8 mm hosszúságú, egyszer használatos (eldobható) injekciós tűkkel történő használatra tervezték.

A toll teste zöld, míg a toll címkéje rózsaszín, amelyen egy kék négyszög emeli ki a készítmény hatáserősségét. A külső csomagolás rózsaszín, a készítmény hatáserőssége kék színű négyszögben van feltüntetve.

Kiszerezések

Kyinsu előretöltött injekciós toll, amely 300 egység ikodek inzulint és 0,86 mg szemaglutidot tartalmaz 0,43 ml oldatban

- 1 db előretöltött injekciós toll (tű nélkül).
- 1 db előretöltött injekciós toll és 6 db egyszer használatos (eldobható) NovoFine Plus tű.

Kyinsu előretöltött injekciós toll, amely 700 egység ikodek inzulint és 2 mg szemaglutidot tartalmaz 1 ml oldatban

- 1 db előretöltött injekciós toll (tű nélkül).
- 1 db előretöltött injekciós toll és 9 db egyszer használatos (eldobható) NovoFine Plus tű.

Kyinsu előretöltött injekciós toll, amely 1050 egység ikodek inzulint és 3 mg szemaglutidot tartalmaz 1,5 ml oldatban

- 1 db előretöltött injekciós toll (tű nélkül).
- 1 db előretöltött injekciós toll és 9 db egyszer használatos (eldobható) NovoFine Plus tű.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Ez a gyógyszer kizárólag egyetlen személy által történő használatra való.

Ha az oldat nem tűnik tisztának és színtelennek vagy csaknem színtelennek, a Kyinsu injekciót nem szabad felhasználni!

Azt a Kyinsu injekciót, amelyik megfagyott, tilos felhasználni.

Minden egyes injekció beadás előtt új injekciós tűt kell felhelyezni.

A tűket tilos többször használni! A tűket használat után azonnal ki kell dobni.

Türelzáródás esetén a betegnek a betegtájékoztató végén található használati utasításban leírt utasításokat kell követnie.

A részletes használati útmutatót lásd a betegtájékoztató végén.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma:

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <https://www.ema.europa.eu/en> található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAGOK GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyagok gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2. moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

- **Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések**

A forgalomba hozatali engedély jogosultjának a forgalmazás megkezdése előtt egy oktató csomaggal kell ellátnia azokat a betegeket, akik majd az Kyinsu injekcióval kezelésben részesülnek. Az oktató csomag célja a figyelem felhívása és az alkalmazás legfontosabb pontjainak ismertetése a gyógyszerelési hibák kockázatának minimalizálása érdekében, amelyek összetévesztésből vagy más injekcióban beadható diabetes-kezelésről a heti egyszeri Kyinsu injekcióra való átállás során fordulhatnak elő, felnőtt, 2-es típusú diabetes mellitusban szenvedő betegek esetében.

Az oktatási útmutató a következő legfontosabb elemekkel kapcsolatos információkat és utasításokat tartalmazza:

Az egyéb injekcióban adható diabetes kezelésről való átállás során bekövetkező gyógyszerelési hiba esetén:

- Utasítások arra vonatkozóan, hogy a Kyinsu dózisának beállítása különbözik az injekcióban adható egyéb diabetes-kezelésektől.
- Utasítások a heti adagolási rend szigorú betartására az egészségügyi szakember által előírtak szerint.
- Utasítások a kiválasztott adagolási egységek számának ellenőrzésére a heti adag beadása előtt.
- Utasítások arra vonatkozóan, hogy mindig az adagszámlálót és az adagmutatót kell használni az adag beállításához. Az adag beállítását nem szabad a toll kattanásainak számlálásával végezni.

Összetévesztésből eredő gyógyszerelési hibák esetén:

- Utasítások arra vonatkozóan, hogy a termék címkéjét minden egyes injekció beadása előtt ellenőrizni kell a Kyinsu és más injekcióban adható diabetes-kezelés véletlen összetévesztésének elkerülése érdekében.

Az oktatócsomagnak a tagállamban történő terjesztése előtt, a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a végső szövegről, valamint a kommunikációs tervről mindegyik tagállam illetékes nemzeti hatóságával megállapodást kell kötnie.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Kyinsu 700 egység/ml + 2 mg/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban
ikodek inzulin/szemaglutid

2. HATÓANYAGOK MEGNEVEZÉSE

700 egység ikodek inzulint és 2 mg szemaglutidot tartalmaz az oldat milliliterenként.

300 egység ikodek inzulint és 0,86 mg szemaglutidot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként, 0,43 ml oldatban.

700 egység ikodek inzulint és 2 mg szemaglutidot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként, 1 ml oldatban.

1050 egység ikodek inzulint és 3 mg szemaglutidot tartalmaz előretöltött injekciós tollanként, 1,5 ml oldatban.

10 egység ikodek inzulint és 0,029 mg szemaglutidot tartalmaz 10 adagolási egységenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: cink-acetát, glicerin, fenol, metakrezol, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid (a pH beállításához), sósav (a pH beállításához) és injekcióhoz való víz. További információért olvassa el a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Oldatos injekció
FlexTouch

1 db 0,43 ml-es előretöltött injekciós toll

1 db 0,43 ml-es előretöltött injekciós toll 6 db eldobható tűvel

1 db 1 ml-es előretöltött injekciós toll

1 db 1 ml-es előretöltött injekciós toll 9 db eldobható tűvel

1 db 1,5 ml-es előretöltött injekciós toll

1 db 1,5 ml-es előretöltött injekciós toll 9 db eldobható tűvel

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Bőr alá történő beadásra.

Hetente egyszer.

Az injekciós toll az adagolási egységek számát mutatja.
Egy lépés 10 adagolási egységnek felel meg.

Itt nyissa ki!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Csak tiszta, színtelen vagy csaknem színtelen oldatot szabad felhasználni.
Kizárólag egy személy által történő használatra.
Mindig, minden egyes injekció beadásához új tűt kell használni!
A csomagolás tűt nem tartalmaz.

8. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

Első felbontás után: 6 héten belül szabad felhasználni (0,43 ml-es előretöltött injekciós toll)

Első felbontás után: 8 héten belül szabad felhasználni (1 ml-es és 1,5 ml-es előretöltött injekciós toll)

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.
Nem fagyasztható!

Az első felbontás után:

Legfeljebb 30 °C-on tárolandó.

Hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolható.

A fénytől való védelem érdekében a kupakot tartsa az injekciós tollon.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

A tűt minden egyes injekció beadása után biztonságos módon ki kell dobni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMAI

EU/1/25/1992/001 1 db 0,43 ml-es előretöltött injekciós toll tű nélkül
EU/1/25/1992/002 1 db 0,43 ml-es előretöltött injekciós toll 6 db eldobható tűvel
EU/1/25/1992/003 1 db 1 ml-es előretöltött injekciós toll tű nélkül
EU/1/25/1992/004 1 db 1 ml-es előretöltött injekciós toll 9 db eldobható tűvel
EU/1/25/1992/005 1 db 1,5 ml-es előretöltött injekciós toll tű nélkül
EU/1/25/1992/006 1 db 1,5 ml-es előretöltött injekciós toll 9 db eldobható tűvel

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

kyinsu

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS TOLL CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Kyinsu 700 egység/ml + 2 mg/ml oldatos injekció
ikodek inzulin/szemaglutid
FlexTouch
sc.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Bőr alá történő beadásra.
Hetente egyszer.

3. LEJÁRATI IDŐ

Felhasználható:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Gy.sz.:

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Novo Nordisk A/S

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Kyinsu 700 egység/ml + 2 mg/ml oldatos injekció előretöltött injekciós tollban ikodek inzulin/szemaglutid

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a Kyinsu és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a Kyinsu alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a Kyinsu injekciót?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a Kyinsu injekció tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a Kyinsu és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A Kyinsu a cukorbetegség kezelésre való gyógyszer, amely két hatóanyagot tartalmaz:

- ikodek inzulin: egy helyettesítő inzulin, ami ugyanúgy hat, akárcsak a természetesen termelődött inzulin, de hosszabb ideig hat. Segít kontrollálni a vércukor szintjét a szervezetben.
- szemaglutid: egy olyan hatóanyag, amely úgy működik, mint a GLP-1-hormon a szervezetben. Csökkenti a vércukorszintet, ha túl magas.

A Kyinsu injekciót olyan 2-es típusú cukorbetegségben szenvedő felnőttek kezelésére használják, akiknél a bázisinzulin vagy a glükagonszerű peptid-1 (GLP-1) nem biztosít megfelelő kontrollt a magas vércukorszint szabályozására. A Kyinsu a cukorbetegség kezelésére szolgál a diéta, a testmozgás és a szájon át szedett cukorbetegség elleni gyógyszerek mellett.

2. Tudnivalók a Kyinsu alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a Kyinsu injekciót

- ha allergiás az ikodek inzulinra, a szemaglutidra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A Kyinsu **alkalmazása előtt** beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, amennyiben:

- 1-es típusú cukorbetegsége van – olyan állapot, amikor szervezete nem termel elegendő inzulint.
- Diabéteszes ketoacidózisa van – a cukorbetegség szövődménye, amely savfelesleget okoz a vérben.
- Alacsony a vércukorszintje. Ez akkor fordulhat elő, ha a Kyinsu adagja túl magas, ha kihagy egy étkezést, vagy ha nem tervezett és megerőltető testmozgást végzett – kövesse a betegtájékoztató végén található „Túl alacsony vércukorszint (hipoglikémia)” című részben található tanácsokat.
- Magas a vércukorszintje – kövesse a betegtájékoztató végén található „Túl magas vércukorszint (hiperglikémia)” című részben található tanácsokat.
- Súlyos szívelégtelensége van.
- Pioglitazont szed. Ha a pioglitazont inzulinnal együtt alkalmazzák, ez külön figyelmet igényel – lásd alább az „Egyéb gyógyszerek és a Kyinsu” című részt.
- Szemproblémái vannak. A vércukorkontroll gyors javulása a diabéteszes retinopátia átmeneti romlásához vezethet. Ez a szembetegség látásvesztést és vakrágot okozhat cukorbetegéknél. Ha a szemével kapcsolatos problémája van, forduljon kezelőorvosához.

Ellenőrizze, hogy a megfelelő gyógyszert használja-e. Minden egyes injekció beadása előtt ellenőrizze a toll címkéjét, hogy elkerülje a Kyinsu és más gyógyszerek összetévesztését. A vak vagy gyengénlátó betegeknek segítséget kell kérniük egy jó látású, az előretöltött injekciós toll használatára kiképzett személytől.

Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel a Kyinsu injekcióval végzett **kezelés alatt**, ha:

- Súlyos és nem múló fájdalmat érez gyomortájékon. Ez hasnyálmirigy-gyulladás (akut pankreatitisz) jele lehet.
- Folyadékvesztés (kiszáradás) történt, például hányás és hasmenés esetén. Fontos, hogy sok folyadékot igyon, különösen a Kyinsu injekcióval végzett kezelés első heteiben. Ez különösen fontos, ha Önnek vesebetegsége is van.
- Bőrelváltozásokat tapasztal az injekció beadásának helyén: Az injekció beadásának helyét rendszeresen változtatni kell, hogy ennek segítségével megelőzze a bőr alatti zsírszövet elváltozásait. Ezek az elváltozások magukban foglalják a bőr megvastagodását, összezsugorodását vagy csomók kialakulását a bőr alatt. Előfordulhat, hogy a Kyinsu nem fejt ki megfelelően a hatását, ha Ön az injekciót egy olyan területre adja be, amely csomókat tartalmaz (lásd a 3. pontot: „Hogyan kell alkalmazni a Kyinsu injekciót”). Ha Ön mostanában egy ilyen elváltozással érintett területre szokta beadni az injekciót, forduljon a kezelőorvosához, mielőtt áttérne egy másik injekciós területre. Kezelőorvosa javasolhatja, hogy gyakrabban ellenőrizze a vércukorszintjét, és ha szükséges módosítsa a Kyinsu, vagy más, a cukorbetegség kezelésére való gyógyszere adagját.

Átállás más injekcióban adható cukorbetegség elleni gyógyszerekről

Fontos, hogy mindig ellenőrizze, hogy az előírt adagot adja-e be, amikor napi vagy másik, hetente egyszer adható cukorbetegség kezelésére való injekciós gyógyszerről vált át a heti egyszeri Kyinsu injekcióra. Mindig tartsa be kezelőorvosa utasításait arra vonatkozóan, hogy mennyi gyógyszert kell beadnia (lásd 3. pont). Beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha bizonytalan a Kyinsu alkalmazását illetően.

Étel vagy folyadék bejutása a tüdőbe az altatás során

Egyes szemaglutidhoz (a Kyinsu egyik hatóanyagához) hasonló gyógyszereket alkalmazó betegeknél problémát okozott az általános érzéstelenítés vagy mélyaltatás alatt a gyomorból a tüdőbe jutó étel vagy folyadék. Mielőtt általános érzéstelenítést vagy mélyaltatást igénylő eljárást végeznének Önnél, tájékoztassa az egészségügyi szakembert, hogy Kyinsu injekciót alkalmaz.

Kyinsu ellenes antitestek

A Kyinsu injekcióval végzett kezelés hatására a szervezet inzulin elleni antitesteket vagy GLP-1-hormon elleni antitesteket termelhet. Nagyon ritkán, ez szükségessé teheti a Kyinsu adagjának megváltoztatását.

Gyermekek és serdülők

18 év alatti gyermekeknek vagy serdülőknek nem adható a Kyinsu injekció. Nincs tapasztalat a Kyinsu gyermekeknél és serdülőknél történő alkalmazásával kapcsolatban.

Egyéb gyógyszerek és a Kyinsu

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét, vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott, valamint alkalmazni tervezett egyéb gyógyszereiről. Bizonyos gyógyszerek befolyásolják a vércukorszintjét, és ez azt jelentheti, hogy meg kell változtatni az Ön Kyinsu adagját.

Ha **bázisinzulint vagy GLP-1-receptor-agonista kezelést** alkalmaz, beszélje meg kezelőorvosával, hogy mikor kell abbahagynia a bázisinzulin és GLP-1-receptor-agonista-kezelést a Kyinsu injekcióval végzendő kezelés megkezdése előtt.

Az alábbiakban találhatók azok a leggyakoribb gyógyszerek, melyek befolyásolhatják az Ön Kyinsu injekcióval történő kezelését.

Lehet, hogy kisebb Kyinsu adagra lesz szüksége, ha az alábbiak valamelyikét alkalmazza:

- Cukorbetegség kezelésére alkalmazható egyéb gyógyszerek (szájon át szedhető vagy injekció).
- Szulfonamidok – bakteriális fertőzésekre.
- Anabolikus szteroidok, mint a tesztoszteron.
- Béta-blokkolók – magas vérnyomásra, szívbetegségekre vagy egyéb betegségekre. Ezek a gyógyszerek megnéhezíthetik az alacsony vércukorszint figyelmeztető jeleinek felismerését (lásd a beteg tájékoztató végén található keretes részt. „A túl alacsony vércukorszint figyelmeztető jelei”).
- Acetilszalicilsav (és más úgynevezett szalicilátok) – fájdalom és enyhe láz csillapítására.
- Monoaminoxidáz-gátlók – depresszió vagy Parkinson-kór kezelésére.
- Angiotenzin-konvertáló-enzim – (ACE-) gátlók, bizonyos szívbetegségek vagy magas vérnyomás kezelésére.

Ezek a gyógyszerek vércukorszint-csökkenést (hipoglikémiát) okozhatnak, ha Kyinsu injekcióval együtt alkalmazza őket.

Lehet, hogy nagyobb Kyinsu adagra lesz szüksége, ha az alábbiak valamelyikét alkalmazza:

- danazol – a petefészkekben a peteérést befolyásoló gyógyszer;
- szájon át szedett (orális) fogamzásgátlók;
- pajzsmirigyhormonok – pajzsmirigybetegek kezelésére;
- növekedési hormon – növekedési hormon-hiány kezelésére;
- glükokortikoidok, mint a gyulladások kezelésére való kortizon;
- szimpatikus idegrendszer serkentői, mint az adrenalin, a szalbutamol és a terbutalin, az asztma kezelésére;
- tiazidok – magasvérnyomás-betegség vagy túlzott folyadék-visszatartás kezelésére.

Ezek a gyógyszerek vércukorszint-emelkedést (hiperglikémiát) okozhatnak, ha a Kyinsu injekcióval együtt alkalmazza őket.

Warfarin vagy egyéb hasonló, szájon át szedett **gyógyszerek a véralvadás csökkentésére**. Gyakori vérvizsgálatokra lehet szükség annak ellenőrzéséhez, hogy milyen gyorsan alvad a vére.

Az **oktreotid és a lanreotid** (a túl sok növekedési hormon által okozott ritka betegség, az akromegália kezelésére alkalmazzák) növelheti vagy csökkentheti a vércukorszintjét.

Pioglitazon – a 2-es típusú cukorbetegség kezelésére szájon át alkalmazott gyógyszer. Néhány olyan, régóta fennálló 2-es típusú cukorbetegségben és szívbetegségben vagy korábban agyi érkatasztrófában (sztrókban) szenvedő betegnél, akit pioglitazonnal és inzulinnal kezeltek, szívelégtelenség alakult ki. Azonnal szóljon kezelőorvosának szívelégtelenség tünetei, mint például légzési nehézség, fáradtság, folyadék-visszatartás, testtömeg-növekedés vagy bokaduzzanat jelentkezése esetén.

Az alkohol hatása a Kyinsu injekcióra

Amikor alkoholt fogyaszt, akkor a vércukorszintje megemelkedhet vagy leeshet. A szokásosnál gyakrabban kell ellenőriznie a vércukorszintjét, amikor alkoholt fogyaszt.

Terhesség és szoptatás

Ez a gyógyszer nem alkalmazható terhesség alatt, mert nem ismert, hogy hatással lehet-e a születendő gyermekekre. Ezért a gyógyszer alkalmazása alatt hatékony fogamzásgátlás javasolt. Ha gyermeket szeretne, beszélje meg orvosával, hogyan változtasson a kezelésén, mivel ezt a gyógyszert legalább 2 hónappal korábban abba kell hagynia.

Nem ismert, hogy ez a gyógyszer bejut-e az anyatejbe, és nem zárható ki a csecsemőre vonatkozó kockázat. Ezért a Kyinsu szoptatás alatt nem javasolt. Az kezelőorvos fogja eldönteni, hogy abba kell-e hagynia az ezzel a gyógyszerrel végzett kezelést vagy a szoptatást.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy a Kyinsu befolyásolja a gépjárművezetéshez vagy gépek kezeléséhez szükséges képességeket, azonban megváltoztatja a vércukorszintjét. A túl alacsony vagy túl magas vércukorszint, hátrányosan befolyásolhatja a gépjárművezetéshez vagy bármilyen gép kezeléséhez szükséges képességét. Csökkentheti a koncentrációs vagy reagálási képességet is, ezzel Önmagát vagy másokat veszélynek tehet ki. Kérjen útmutatást orvosától vagy a gondozását végző egészségügyi szakembertől, ha:

- gyakran van alacsony vércukorszintje;
- nehéz felismernie a túl alacsony vércukorszintet.

A Kyinsu nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz adagonként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a Kyinsu injekciót?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

A Kyinsu injekciót **hetente egyszer** kell beadni.

- A Kyinsu injekciót a hét ugyanazon napján adja be. Annak érdekében, hogy ne felejtse el beadni hetente csak egyszer a gyógyszert, ajánlott a kiválasztott napot bejelölni egy naptárban.
- A gyógyszert a nap bármely szakában alkalmazhatja.

Mennyit kell beadni?

Ön és a kezelőorvosa együtt fogják eldönteni, hogy:

- mennyi Kyinsu injekcióra lesz szüksége hetente;
- mikor mérje meg a vércukorszintjét;
- mikor van szükség adagmódosításra – kezelőorvosa a vércukorszintje alapján módosíthatja az adagját;
- kell-e módosítani a kezelését, ha más gyógyszereket is használ.

A maximális ajánlott heti adag 350 adagolási egység.

Hogyan kell alkalmazni a Kyinsu injekciót?

A Kyinsu egy olyan előretöltött injekciós toll, amelyen az adag az adagbeállító elforgatásával állítható be.

- A Kyinsu injekciót a bőr alá (szubkután) kell beadni. Az injekciót soha ne fecskendezze vissza (vénába) vagy izomba.
 - Az injekció beadására a legalkalmasabb helyek a comb elülső felszíne, a felkar vagy a has elülső felszíne.
 - Minden alkalommal változtassa meg az injekció beadásának helyét, hogy a bőrben a csomók vagy behúzódások kialakulásának kockázatát csökkentse (lásd 2. és 4. pont).
 - Minden egyes injekció beadásához használjon új tűt. A tű ismételt használata növeli a tű elzáródásának a veszélyét, ami pontatlan adagoláshoz vezet. Minden egyes használat után biztonságos módon dobja ki a tűt.
 - Az adagolási hibák és a potenciális túlادagolás elkerülése érdekében, ne szívja ki fecskendővel az oldatot az injekciós tollból.
- A Kyinsu adagolása adagolási egységenként történik. Az injekciós tollon található adagszámláló az adagolási egységek számát mutatja.
- A Kyinsu előretöltött tollak a következő adagokat tudják biztosítani:
 - A 0,43 ml-es előretöltött injekciós tollal 10–300 közötti adagolási egység adható be egy injekcióban, 10 adagolási egységnek megfelelő lépésenként beállítva.
 - Az 1 ml-es előretöltött injekciós tollal 10–350 közötti adagolási egység adható be egy injekcióban, 10 adagolási egységnek megfelelő lépésenként beállítva.
 - A 1,5 ml-es előretöltött injekciós tollal 10–350 közötti adagolási egység adható be egy injekcióban, 10 adagolási egységnek megfelelő lépésenként beállítva.
- 10 adagolási egység 10 egység ikodek inzulint és 0,029 mg szemaglutidot tartalmaz.

Mindig ellenőrizze a toll címkéjét, mielőtt beadná a gyógyszerét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy a megfelelő tollat használja.

Ha Ön vak vagy rosszul lát, és nem tudja leolvasni az injekciós tollon található adagszámlálót, segítség nélkül nem szabad használnia ezt az injekciós tollat. Kérjen segítséget egy jól látó és az előretöltött injekciós toll használatára kiképzett személytől.

Mielőtt először használná a Kyinsu injekciót, a kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megmutatja Önnek, hogyan kell beadni az injekciót.

Figyelmesen olvassa végig az „Használati utasítást” ennek a betegájékoztatónak a másik oldalán, és ennek megfelelően használja az injekciós tollat.

Ne alkalmazza a Kyinsu injekciót

- inzulinpumpában;
- ha az injekciós toll megsérült, vagy nem megfelelően tárolták (lásd 5. pont);
- ha látható részecskéket tartalmaz - az oldatnak tisztának és színtelennek kell lennie.

Ha vese- vagy májproblémája van

Előfordulhat, hogy gyakrabban kell ellenőriznie a vércukorszintjét. Beszéljen kezelőorvosával az adag módosításáról.

Ha az előírtnál több Kyinsu injekciót alkalmazott

Vércukorszintje lecsökkenhet, hányingere lehet vagy hányhat. Ha a vércukorszintje lecsökken, olvassa el az ennek a betegájékoztatónak végén található tanácsokat: Túl alacsony vércukorszint (hipoglikémia).

Ha elfelejtette alkalmazni a Kyinsu injekciót

- Ha legfeljebb 3 nap telt el azóta, hogy be kellett volna adnia a Kyinsu injekciót, adja be, amint eszébe jut. Ezután a következő adagját a szokásos injekcióbeadási napon adja be.
- Ha több mint 3 nap telt el azóta, hogy be kellett volna adnia a Kyinsu injekciót, adja be, amint eszébe jut. Ezt követően, ahhoz képest, amikor a kihagyott adagot beadta, egy hét múlva kell

beadni a Kyinsu injekciót. Ha vissza szeretne térni a szokásos injekcióbeadási naphoz, kezelőorvosával egyetértésben megteheti úgy, hogy megnöveli a következő adagok beadása között eltelt időszakot.

Ne alkalmazzon kétszeres adagot a kihagyott adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja a Kyinsu alkalmazását

Ne hagyja abba a Kyinsu alkalmazását orvosa beleegyezése nélkül. Ha abbahagyja a Kyinsu alkalmazását, vércukorszintje megemelkedhet (hiperglikémia), és ketoacidózis alakulhat ki. Olvassa el ennek a betegájékoztatónak a végén található tanácsokat: Túl magas vércukorszint (hiperglikémia).

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Súlyos mellékhatások

- **alacsony vércukorszint (hipoglikémia)** – Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet).
 - Az alacsony vércukorszint nagyon súlyos lehet.
 - Ha a vércukorszintje túlságosan leesik, elveszítheti az eszméletét.
 - A súlyosan alacsony vércukorszint agykárosodást okozhat, és életveszélyes lehet.Próbálja meg azonnal növelni a vércukorszintjét, ha alacsony vércukorszintre utaló jeleket észlel (lásd a „Túl alacsony vércukorszint (hipoglikémia)” tanácsokat a betegájékoztató végén).
- **a szem retinájának károsodása (diabéteszes retinopátia szövődményei), ami látásproblémákat okozhat** – gyakori (10 emberből legfeljebb 1-et érinthet)
Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben a gyógyszeres kezelés során szemproblémákat, például látászavarokat tapasztal.
- **bőrelváltozások az injekció beadásának helyén** – ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)
Ha a gyógyszert túl gyakran adja be ugyanarra a helyre:
 - a bőr behúzódhat vagy megvastagodhat;
 - a bőr alatti csomókat az amiloid nevű fehérje felhalmozódása is okozhatja.Előfordulhat, hogy a gyógyszer nem lesz elég hatásos, ha Ön olyan területre fecskendezi be, ahol csomó, behúzódás vagy megvastagodás van. Minden egyes injekciós alkalmazással váltotassa a beadási helyet, hogy ennek segítségével megelőzze ilyen bőrelváltozások kialakulását.
- **súlyos allergiás reakciók (anafilaxiás reakciók)** - ritka (1000-ból legfeljebb 1 beteget érinthet)
Azonnal kérjen orvosi segítséget és tájékoztassa kezelőorvosát, ha ezeket a tüneteket tapasztalja: légzési probléma, az arc, az ajak, a nyelv duzzanata és/vagy nyelési nehézséget okozó torokduzzanat, szapora szívverés.

Egyéb mellékhatások

Nagyon gyakori (10-ből több mint 1 beteget érinthet)

- émelygés (hányinger);
- hasmenés.

Gyakori (10-ből legfeljebb 1 beteget érinthet)

- túlérzékenységi reakciók, például bőrkiütés vagy viszketés;
- étvágycsökkenés;
- fejfájás;
- szédülés;

- szapora szívverés;
- hányás;
- gyomorfájdalom;
- a gyomor puffadása;
- székrekedés;
- emésztési zavarok (dyspepsia);
- gyomorgyulladás (gasztritisz);
- reflux vagy gyomorégés – másik neve: gyomor-nyelőcső reflux betegség;
- bőfőgés;
- fokozott bélgázképződés;
- fáradtság;
- a hasnyálmirigyzimek szintjének emelkedése.

Nem gyakori (100 emberből legfeljebb 1-nél jelentkezhetnek)

- megváltozott ízérzékelés (dysgeusia);
- hasnyálmirigy-gyulladás (akut pankreatitisz);
- késleltetett gyomorürítés;
- epekővesség (cholelithiasis);
- az injekció beadásának helyén jelentkező reakciók;
- folyadékretenció miatt kialakuló duzzanat, különösen a boka és a lábfej duzzanata (perifériás ödéma).

Nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- bélelzáródás;
- az arc, az ajkak, a nyelv és/vagy a torok duzzanata nyelési nehézséggel (angioödéma).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnek bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a Kyinsu injekciót tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós toll címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („Felhasználható:”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Az első felbontás előtt:

Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható! Bármilyen hűtést biztosító (fagyos) alkatrésztől vagy tárgytól távol tartandó.

A fénytől való védelem érdekében a kupakot tartsa az injekciós tollon.

Az első felbontás után, vagy ha tartalékként hordják

A Kyinsu előretöltött injekciós tollat szobahőmérsékleten (legfeljebb 30 °C-on) vagy hűtőszekrényben (2 °C - 8 °C) tárolhatja

- 6 hétig (0,43 ml-es előretöltött injekciós toll)
vagy
- 8 hétig 1 ml-es és 1,5 ml-es előretöltött injekciós tollak).

Ne alkalmazza ezt a gyógyszert, ha azt észleli, hogy az oldat nem tiszta vagy nem színtelen vagy majdnem színtelen.

Ne használja fel ezt a gyógyszert, ha megfagyott.

A fénytől való védelem érdekében mindig tartsa a kupakot az injekciós tollon, ha éppen nem használja.

Ez a gyógyszer kizárólag egyetlen személy által történő használatra való.

Minden egyes injekció beadása előtt új injekciós tűt kell felhelyezni!

A tűket többször használni! A tűket használat után azonnal ki kell dobni!

Tűelzáródás esetén kövesse a betegájékoztató végén található használati utasításban leírtakat.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a Kyinsu?

- A készítmény hatóanyagai az ikodek inzulin és a szemaglutid. 700 egység ikodek inzulint és 2 mg szemaglutidot tartalmaz mililiterenként.
 - A Kyinsu 700 egység/ml + 2 mg/ml (0,43 ml) 300 egység ikodek inzulint és 0,86 mg szemaglutidot tartalmaz.
 - A Kyinsu 700 egység/ml + 2 mg/ml (1 ml) 700 egység ikodek inzulint és 2 mg szemaglutidot tartalmaz.
 - A Kyinsu 700 egység/ml + 2 mg/ml (1,5 ml) 1050 egység ikodek inzulint és 3 mg szemaglutidot tartalmaz.
- Egyéb összetevők: cink-acetát, glicerín (E 422), fenol, metakrezol, nátrium-klorid, nátrium-hidroxid (pH beállításához) (E 524), sósav (pH beállításához) (E 507) és injekcióhoz való víz (lásd 2. pont „A Kyinsu nátriumot tartalmaz”).

Milyen a Kyinsu külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

A Kyinsu tiszta, színtelen vagy csaknem színtelen oldatos injekció előretöltött injekciós tollban.

Az előretöltött injekciós tollat legfeljebb 8 mm hosszú 30G, 31G és 32G eldobható tűkkel történő használatra tervezték.

A külső csomagolás rózsaszín, a készítmény hatáserőssége kék színű négyzetben van feltüntetve. Az injekciós toll teste zöld, míg a címkéje rózsaszín, amelyen egy kék színű négyzet emeli ki a készítmény hatáserősségét.

Kiszerezések

- 1 db 0,43 ml-es előretöltött injekciós toll (tű nélkül).
- 1 db 0,43 ml-es előretöltött injekciós toll (6 db egyszerhasználatos NovoFine Plus tűvel).
- 1 db 1 ml-es előretöltött injekciós toll (tű nélkül).
- 1 db 1 ml-es előretöltött injekciós toll (9 db egyszerhasználatos NovoFine Plus tűvel).
- 1 db 1,5 ml-es előretöltött injekciós toll (tű nélkül).
- 1 db 1,5 ml-es előretöltött injekciós toll (9 db egyszerhasználatos NovoFine Plus tűvel).

Nem feltétlenül mindegyik kiszerezés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja és a gyártó

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

2880 Bagsvaerd

Dánia

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján

<https://www.ema.europa.eu> található.

HIPOGLIKÉMIA ÉS HIPERGLIKÉMIA

A cukorbetegség kezelésének általános hatásai

Túl alacsony vércukorszint (hipoglikémia)

Ez akkor következhet be, ha:

- alkoholt iszik;
- túl sok Kyinsu injekciót alkalmaz;
- a szokásosnál több testmozgást végez;
- túl keveset eszik vagy kihagy egy étkezést.

A túl alacsony vércukorszint figyelmeztető jelei – ezek hirtelen jelentkezők:

- fejfájás;
- szapora szívverés;
- rosszullet vagy erős éhségérzet;
- hideg verejték vagy hűvös, sápadt bőr;
- átmeneti látászavarok;
- remegés vagy idegesség, szorongás;
- szokatlan fáradtság, gyengeség és álmoság;
- elmosódott beszéd, zavarodottság érzete, koncentrációs nehézség.

Mi a teendő, ha túl alacsony a vércukorszintje:

- Egyen szőlőcukor tablettát vagy fogyasszon más, magas cukortartalmú ételt, például édességet, kekszet vagy gyümölcsöt. (Ilyen esetekre mindig tartson magánál szőlőcukor tablettát vagy magas cukortartalmú ételt.)
- Ha lehetséges, mérje meg a vércukorszintjét, és pihenjen. Lehetséges, hogy a vércukorszintjét egynél többször is meg kell mérnie. Ugyanis lehetséges, hogy a vércukorszintje nem azonnal kezd el javulni.
- Ekkor várja meg az alacsony vércukorszint tüneteinek elmúlását vagy a vércukorszint normál szintre való beállítását. Ezután folytassa az inzulin alkalmazását a szokásos módon.

Mit kell tenniük másoknak, ha Ön elveszíti az eszméletét?

Mindenkit, akivel időt tölt együtt, tájékoztasson arról, hogy cukorbetegsége van. Mondja el nekik, hogy mi történhet, ha a vércukorszintje túlságosan lecsökken, beleértve annak a veszélyét is, hogy elveszítheti az eszméletét.

Tudassa velük, hogy ha elveszíti az eszméletét, a következőket kell tenniük:

- fektessék az oldalára;
- azonnal hívjanak orvosi segítséget;
- **ne** adjanak Önnek ételt vagy italt, mert megfulladhat.

Gyorsabban magához térhet az eszméletlenségből, ha glükagont kap. Ezt csak olyan személy adhatja be, aki tudja, hogyan kell azt alkalmazni.

- Ha glükagont kapott, akkor cukorra vagy cukortartalmú táplálékra van szüksége, amint magához tért.
- Ha nem reagál a glükagonra, kórházban kell tovább kezelni.

Ha az elhúzódó, súlyosan alacsony vércukorszintet nem kezelik, az agykárosodást okozhat. Az agykárosodás átmeneti vagy tartós lehet. Akár halált is okozhat.

Forduljon kezelőorvosához, ha:

- olyan alacsony volt a vércukorszintje, hogy emiatt elvesztette az eszméletét;
- glükagont alkalmazott;
- a közelmúltban néhányszor alacsony volt a vércukorszintje.

Ilyenkor ugyanis lehet, hogy módosítani kell az Kyinsu injekció adagolását, illetve az étrendet vagy a testmozgás mennyiségét.

Túl magas vércukorszint (hiperglikémia)

Ez akkor következhet be, ha:

- alkoholt iszik;
- fertőzése vagy láza van, illetve;
- nem alkalmazott elég Kyinsu injekciót;
- többet eszik vagy a szokásosnál kevesebbet mozog;
- továbbra is kevesebb Kyinsu injekciót alkalmaz a szükségesnél;
- elfelejti beadni a Kyinsu injekciót, vagy abbahagyja a Kyinsu injekció alkalmazását anélkül, hogy ezt megbeszélte volna kezelőorvosával.

A túl magas vércukorszint figyelmeztető jelei – ezek általában fokozatosan alakulnak ki:

- szomjúságérzés;
- kipirult vagy száraz bőr;
- étvágytalanság;
- álmoság vagy fáradtság;
- gyakoribb vizeletürítés;
- szájszárazság vagy gyümölcsös (aceton) lehelet;
- hányinger vagy hányás;

Ezek a tünetek a diabéteszes ketoacidózisnak nevezett súlyos állapot jelei lehetnek. Ilyenkor sav halmozódik fel a vérben, mert a szervezet cukor helyett zsírt bont. A diabéteszes ketoacidózis kezelés nélkül diabéteszes kómához és végül halálhoz vezethet.

Mi a teendő, ha túl magas a vércukorszintje?

- Mérje meg a vércukorszintjét.
- Tesztcsíkkal nézze meg, hogy a vizeletében vagy a vérében vannak-e ketonok.
- Azonnal hívjanak orvosi segítséget.

Használati utasítás

Mielőtt elkezdené használni a tűt és a Kyinsu injekciós tollat, **mindig figyelmesen olvassa el ezeket az utasításokat**, és beszéljen kezelőorvosával, a gondozását végző egészségügyi szakemberrel vagy gyógyszerészével, hogy hogyan kell a Kyinsu injekciót helyesen beadni.

A Kyinsu, egy ikodek inzulint és szemaglutidot **(700 egység/ml + 2 mg/ml)** tartalmazó oldatos injekcióval előretöltött, eldobható injekciós toll.

A Kyinsu adagolása **adagolási egységenként** történik.

Az injekciós toll az adagokat 10 adagolási egységenként adja be.

Egy injekcióban, az előretöltött injekciós tollal az alábbi adagok adhatók be:

- 10 adagolási egységtől, ami 10 egység ikodek inzulinnak + 0,029 mg szemaglutidnak felel meg
- legfeljebb 350 adagolási egységig, amely 350 egység ikodek inzulinnak + 1 mg szemaglutidnak felel meg

Ne számítsa át az adagot. Az injekciós tollon beállított adagolási egységek számát az adagszámláló mutatja.

Először mindig ellenőrizze az injekciós toll címkéjét, hogy megbizonyosodjon arról, hogy a Kyinsu (700 egység/ml + 2 mg/ml) gyógyszert tartalmazza.

Az injekciós tollat legfeljebb 8 mm hosszúságú, egyszer használatos, eldobható 30G, 31G és 32G injekciós tűkkel történő használatra tervezték.

Heti egyszeri injekció

Kyinsu injekciós toll

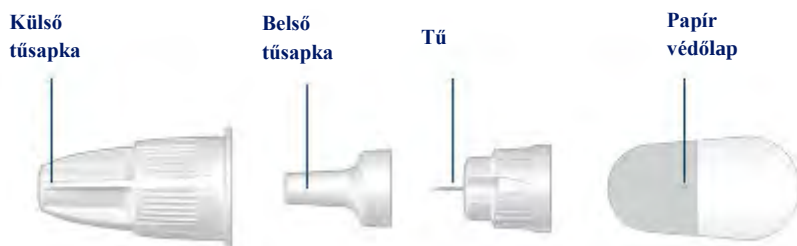
Kérjük, vegye figyelembe: Az injekciós tolla eltérhet a képen példaként látható injekciós tolltól. Ezek az utasítások mindegyik Kyinsu tollra vonatkoznak.

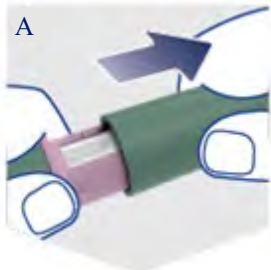
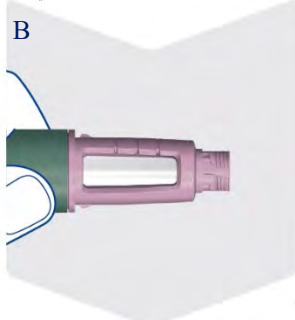
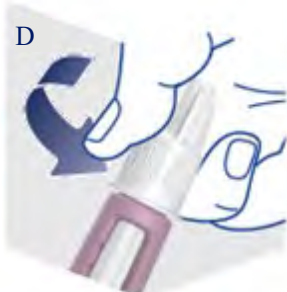


Az injekciós tűkről

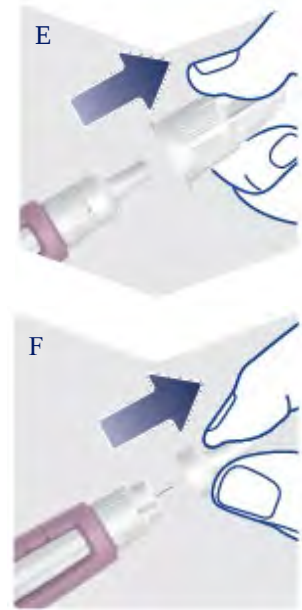
Mindig új tűt használjon, minden egyes injekció beadásához. Ellenőrizze az áramlást a „2. lépésben” leírtak szerint, és használjon új tűt minden egyes injekcióhoz. Mindig vegye le a tűt, minden egyes használat után.

NovoFine Plus tű (példa)



1. lépés Az injekciós toll előkészítése és egy új tű felhelyezése	
• Ellenőrizze az injekciós toll címkéjén feltüntetett nevet és koncentrációt, és győződjön meg arról, hogy az injekciós toll a Kyinsu (700 egység/ml + 2 mg/ml) injekciót tartalmazza. • Húzza le az injekciós toll kupakját. Lásd A. ábra.	
• Mindig ellenőrizze, hogy a tollban lévő oldat tiszta és színtelen vagy csaknem színtelen. • Nézzzen át az injekciós toll ablakán. Ha az oldat zavarosnak tűnik vagy részecskéket tartalmaz, ne használja az injekciós tollat. Lásd B. ábra.	
• Mindig új tűt használjon minden egyes injekció beadásához. • Ellenőrizze a papír védőlapot és a külső tűsapkát, hogy nincs-e rajta sérülés. Ha bármilyen sérülést lát, az befolyásolhatja a sterilitást. Dobja ki a tűt, és használjon egy újat. • Vegyen elő egy új tűt, és tépje le róla a papír védőlapot. • Ne csatlakoztasson új tűt az injekciós tollhoz, amíg készen nem áll az injekció beadására. Lásd C. ábra.	
• Nyomja a tűt egyenesen az injekciós tollra. Forgassa addig, hogy megszoruljon. Lásd D. ábra.	

- **A tűt két tűsapka fedi. Mindkét tűsapkát le kell vennie.** Ha elfelejti levenni mindkét tűsapkát, semennyi injekciót sem fog beadni.
- **Húzza le a külső tűsapkát, és tegye félre későbbre. Az injekció beadása után szüksége lesz rá, hogy a tűt biztonságosan vegye le az injekciós tollról.** Lásd E. ábra.
- **Húzza le a belső tűsapkát és dobja ki.** Lásd F. ábra.
- Egy csepp oldat jelenhet meg a tű hegyén. Ez normális jelenség, de továbbra is minden egyes injekció beadása előtt ellenőriznie kell az oldat áramlását. Lásd a „2. lépést”.
- **Soha ne használjon elgömbült vagy sérült tűt.**



2. lépés Minden egyes injekció beadása előtt ellenőrizze az áramlást

- **Mindig ellenőrizze az áramlást, minden egyes injekció beadása előtt.** Ezzel biztosítható, hogy Ön a teljes Kyinsu adagját kapja meg.
- Forgassa el az adagbeállítót az óramutató járásával megegyező irányba, amíg meg nem jelenik az első jel (**10 adagolási egység**) az adagszámlálón. Lásd G. ábra.

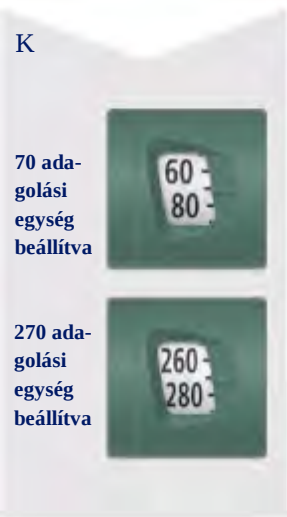
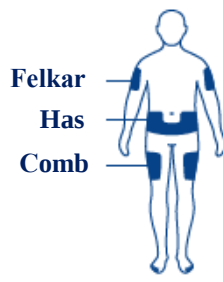


- Győződjön meg arról, hogy a jelzés egy vonalban van az adagmutatóval. Lásd H. ábra.



- Tartsa az injekciós tollat a tűvel felfelé.
- **Nyomja be és tartsa benyomva az adagológombot, amíg az adagszámláló a -0- értéket nem mutatja.** A -0- jelzésnek az adagmutatóval egy vonalban kell lennie.
- **Egy csepp oldatnak kell megjelennie a tű hegyén.** Ez a csepp azt jelzi, hogy az injekciós toll használatra kész. Lásd I. ábra.
- **Ha nem jelenik meg egy csepp, ellenőrizze újra az áramlást.** Ezt összesen csak hatszor szabad elvégezni.
- **Ha még mindig nincs csepp, akkor lehet, hogy elzáródott a tű.** Cserélje ki a tűt az „5. lépésben” és az „1. lépésben” leírtak szerint.
- Ezután ellenőrizze még egyszer az áramlást.
- **Ne használja az injekciós tollat, ha még ezután sem jelent meg egy csepp oldat.**



3. lépés Állítsa be az adagját	
- Ellenőrizze, hogy az adagmutató -0- értékre van-e állítva. Lásd J. ábra. - Forgassa el az adagbeállítót, hogy beállítsa a gondozását végző egészségügyi szakember vagy az orvosa utasításai szerint beadandó adagot. Az adagszámláló az adagolási egységekben beállított adagot mutatja. - Az adagszámlálón megjelenő számok segítik Önt az adagja beállításában.	
Az injekciós tollal 10 adagolási egységnyi lépésekben beállított adagot lehet beadni, ami azt jelenti, hogy az adag egyszerre 10 adagolási egységenként növelhető. - Minden alkalommal, amikor elfordítja az adagbeállítót, egy kattanást hallhat. Az adagot ne a hallott kattanások száma alapján állítsa be. - Ha rossz adagot állított be, az adag korrigálása érdekében elforgathatja az adagbeállítót előre vagy hátra.	
- Amikor az adagja egy vonalba kerül az adagmutatóval, akkor állította be az adagot. Ügyeljen arra, hogy a kívánt adagot állítsa be. - A képek példákat mutatnak be az adag helyes beállítására. Lásd K ábra. - Ha az adagszámláló az adagbeállító forgatása közben megáll, mielőtt elérné az előírt adagját, akkor tekintse meg a „Van-e elegendő gyógyszer az adaghoz?” című részt ezen utasítások alatt.	
Válassza ki injekciója beadási helyét - Válassza ki az injekció beadásának helyét a hasán (tartson 5 cm-es távolságot a köldökétől), combján vagy a felkarján. - Minden héten beadhatja teste ugyanazon területére, de ügyeljen arra, hogy ne a legutolsó injekcióhoz használt helyre adja be.	

4. lépés Fecskendezze be az adagját

- **Teljesen szúrja be a tűt a bőrébe.** Lásd L ábra.
- **Ellenőrizze, hogy látja-e az adagszámlálót.** Ne takarja el és ne érintse meg az ujjával az adagszámlálót. Ez leállíthatja az injekció beadását.



- **Nyomja be és tartsa benyomva az adagológombot, amíg az adagszámláló a '0' értéket nem mutatja.**
- **Továbbra is tartsa benyomva az adagoló gombot, miközben a tű a bőrben van, és lassan számoljon 6-ig.** A '0' jelzésnek az adagmutatóval egy vonalban kell lennie. Lásd az M. ábrát. Amikor az adagszámláló visszatér a '0' értékre, kattánást hallhat vagy érezhet.



- **Húzza ki a tűt a bőrből,** majd ezt követően felengedheti az adagológombot. Lásd N ábra.
- Ha a tűt korábban húzza ki, a tű hegyéből oldat jöhet ki, és nem fogja a teljes adagot beadni.
- Ha az injekció helyén vér jelenik meg, enyhén nyomja meg a területet, hogy elállítsa a vérzést.
- A befecskendezés után egy csepp oldatot láthat a tű hegyén. Ez normális jelenség, és nem befolyásolja az adagját.



5. lépés Az injekció beadása után

- Egy sima felületen óvatosan tolja be a tű hegyét a külső tűsapkába anélkül, hogy megérintené a tűt vagy a külső tűsapkát. Lásd O. ábra.
- Miután a külső tűsapka a tűt már befedte, óvatosan nyomja rá teljesen a külső tűsapkát. Ha nem fedi le a tűt a külső tűsapkával, az tűszúrásos sérülésekhez vezethet.



- Csavarja le a tűt, és gondosan dobja ki oly módon, amelyet a kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember, a gyógyszerésze vagy az illetékes hatóság előírt. Lásd P. ábra.
- Soha ne próbálja meg a belső tűsapkát a tűre visszatenni. Megszúrhatja magát a tűvel.
- A tűelzáródás, a szennyeződés, a fertőzés és a pontatlan adagolás megelőzése érdekében minden egyes injekció beadása után mindig azonnal vegye le és dobja ki a tűt.
- Soha ne tárolja az injekciós tollat hozzacsatlakoztatott tűvel.

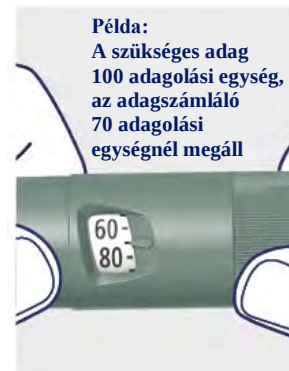


- Az oldat fénytől való védelme érdekében minden egyes használat után tegye rá az injekciós toll kupakját az injekciós tollra. Lásd Q. ábra.
- Ha az injekciós toll kiürült, a kezelőorvosa, a gondozását végző egészségügyi szakember, gyógyszerésze, illetve az illetékes hatóságok előírása szerint tű nélkül dobja ki a tollat.
- A betegtájékoztató és az üres doboz a háztartási hulladékba dobható.



Van-e elegendő gyógyszer az adaghoz?

- **Ha az adagszámláló az adagbeállító forgatása közben még azelőtt megáll, mielőtt elérné az előírt adagját,** akkor nincs elegendő gyógyszer a teljes adaghoz. Az adagszámlálón látható szám az injekciós tollban maradt adagolási egységek számát mutatja.
- **Ha több gyógyszerre van szüksége, mint amennyi megmaradt az injekciós tollban,** adagját két injekciós tollra oszthatja szét. Ügyeljen arra, hogy helyesen számoljon, ha megosztja az adagot. Ha kétségei vannak, dobja ki a használt tollat, és adja be a teljes adagot egy új tollal.
- **Ha rosszul osztja szét az adagot, túl kevés vagy túl sok gyógyszert fog beadni,** ami túl magas vagy túl alacsony vércukorszinthez vezethet.



Fontos információk:

- **A tűk kizárólag egyszer használhatók. Soha ne használja újra a tűket,** mivel ez türelzáródáshoz, szennyeződéshez, fertőzéshez, gyógyszerkifolyáshoz és pontatlan adagoláshoz vezethet.
- **Óvatosan bánjon az injekciós tollal. A nem kellően finom kezelés vagy a helytelen használat pontatlan adagolást okozhat, ami túl magas vagy túl alacsony vércukorszinthez vezethet.**
- **A gondozóknak nagyon óvatosan kell kezelniük a tűket, hogy megelőzzék a tűszúrás miatti véletlen sérülést és a fertőzések átvitelét.**
- **Ne használja ezt az injekciós tollat segítség nélkül, ha vak vagy gyengénlátó, és nem tudja betartani ezeket az utasításokat.** Kérjen segítséget egy jól látó és a Kyinsu injekciós toll használatára kiképzett személytől.
- **Az injekciós toll és a tűk mások, főleg gyermekek elől mindig gondosan elzárva tartandók!**
- **Hetente egyszer adja be a Kyinsu injekciót. Ha nem az előírt módon használja a Kyinsu injekciót, az túl magas vagy túl alacsony vércukorszinthez vezethet.**
- **Ha egynél több típusú injekciós gyógyszert használ, nagyon fontos, hogy használat előtt ellenőrizze az injekciós toll címkéjén a nevet és a koncentrációt.**
- **Injekciós tollát és a tűket sohasem szabad másokkal közösen használnia.**

Az injekciós toll gondozása

- **A Kyinsu nem fagyasztható! Ne alkalmazza a Kyinsu injekciót, ha az megfagyott. Dobja ki az injekciós tollat.**
- **Ne ejtse le az injekciós tollat, és ne üsse kemény felülethez.**
- **Ne tegye ki a Kyinsu injekciót közvetlen napfénynek.**
- **Védje a Kyinsu injekciót hőtől, mikrohullámú sütőktől és a fénytől.**
- **Ne próbálja megjavítani az injekciós tollát, és ne próbálja meg szétszedni.**
- **Az injekciós tollat ne érje por, szennyeződés vagy folyadék.**
- **Ne mossa, ne áztassa és ne olajozza meg az injekciós tollat.** Enyhe mosószerrel megnedvesített textíliával tisztítható.
- **A toll tárolási körülményeit lásd ennek a betegájékoztatónak a másik oldalán.**