

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kyinsu (700 unità + 2 mg)/mL soluzione iniettabile in penna preriempita

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 mL di soluzione contiene 700 unità di insulina icodec* e 2 mg di semaglutide*.

Ogni penna preriempita contiene 300 unità di insulina icodec e 0,86 mg di semaglutide in 0,43 mL di soluzione.

Ogni penna preriempita contiene 700 unità di insulina icodec e 2 mg di semaglutide in 1 mL di soluzione.

Ogni penna preriempita contiene 1 050 unità di insulina icodec e 3 mg di semaglutide in 1,5 mL di soluzione.

10 dosi unitarie contengono 10 unità di insulina icodec e 0,029 mg di semaglutide.

*Prodotto in *Saccharomyces cerevisiae* mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile in penna preriempita (FlexTouch).

Soluzione isotonica limpida, incolore o quasi incolore con un pH di circa 7,4.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Kyinsu è indicato per il trattamento di adulti affetti da diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato con insulina basale o agonisti del recettore del peptide 1 glucagone-simile (GLP-1) come complemento alla dieta e all'esercizio fisico in aggiunta ai medicinali antidiabetici orali.

Per i risultati degli studi relativi alle associazioni, agli effetti sul controllo glicemico e alle popolazioni studiate, vedere paragrafi 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Kyinsu viene somministrato una volta alla settimana mediante somministrazione sottocutanea.

Kyinsu deve essere somministrato lo stesso giorno della settimana. Kyinsu può essere somministrato in qualsiasi momento della giornata.

Kyinsu viene somministrato come dosi unitarie.

Dieci (10) dosi unitarie contengono 10 unità di insulina icodec e 0,029 mg di semaglutide.

Il contatore della dose sulla penna mostra il numero di dosi unitarie.

La dose settimanale massima raccomandata è di 350 dosi unitarie, ovvero 350 unità di insulina icodec e 1 mg di semaglutide.

Kyinsu deve essere dosato in base alle esigenze del singolo paziente. Si raccomanda di ottimizzare il controllo glicemico regolando la dose in base ai livelli di glicemia a digiuno automonitorati.

A causa della lunga emivita di Kyinsu, l'aggiustamento della dose non è consigliato durante la malattia acuta né se i pazienti apportano cambiamenti a breve termine del loro livello di attività fisica o della dieta abituale. In queste situazioni, i pazienti devono essere istruiti a consultare il proprio operatore sanitario per ulteriori indicazioni su altri aggiustamenti pertinenti, per es. assunzione di glucosio o modifiche ad altro/i medicinale/i ipoglicemizzante/i.

Avvio del trattamento con Kyinsu

Il trattamento con insulina basale o agonista del recettore del GLP-1 deve essere interrotto prima dell'avvio del trattamento con Kyinsu. La dose iniziale raccomandata di Kyinsu è di 40 dosi unitarie (40 unità di insulina icodec e 0,114 mg di semaglutide), seguite da aggiustamenti della dose individuali una volta alla settimana. Si raccomanda un monitoraggio frequente della glicemia durante il passaggio e nelle settimane successive.

Quando Kyinsu viene aggiunto al trattamento con sulfonilurea, deve essere presa in considerazione l'interruzione o la riduzione della dose di sulfonilurea.

Passaggio da un'insulina basale giornaliera o un agonista del recettore del GLP-1 giornaliero

Quando si passa da un'insulina basale giornaliera o un agonista del recettore del GLP-1, il trattamento con Kyinsu deve essere iniziato il giorno successivo all'ultima dose somministrata del precedente regime giornaliero (vedere paragrafo 4.4).

Quando si passa da un trattamento insulinico basale a Kyinsu, possono essere presi in considerazione aggiustamenti di altri medicinali antidiabetici. La glicemia deve essere attentamente monitorata (vedere paragrafo 4.4).

Passaggio dall'insulina basale una volta alla settimana

Non vi è esperienza relativa al passaggio da un'insulina basale settimanale a Kyinsu. Quando il passaggio avviene da un'insulina basale settimanale, il tempo di inizio del trattamento con Kyinsu deve essere basato sulla glicemia a digiuno del singolo paziente una settimana dopo l'ultima dose somministrata di insulina basale settimanale.

Passaggio dall'agonista del recettore del GLP-1 una volta alla settimana

Quando il passaggio avviene da un agonista del recettore del GLP-1 settimanale, il trattamento con Kyinsu deve essere iniziato una settimana dopo l'ultima dose somministrata del precedente trattamento settimanale con agonista del recettore del GLP-1.

Titolazione della dose

Kyinsu deve essere dosato in base alle esigenze del singolo paziente.

Si raccomanda di ottimizzare il controllo glicemico attraverso l'aggiustamento della dose una volta alla settimana in base alla glicemia a digiuno (vedere paragrafo 5.1).

L'aggiustamento della dose deve essere effettuato in base alla glicemia a digiuno automonitorata il giorno della titolazione e nei due giorni precedenti.

Dose saltata

Se una dose viene saltata, deve essere somministrata il prima possibile. Se non sono trascorsi ancora 3 giorni dalla dose dimenticata, il paziente può riprendere il suo schema posologico originale una volta alla settimana.

Se sono trascorsi più di 3 giorni, la dose saltata deve comunque essere somministrata il prima possibile. Lo schema posologico una volta alla settimana verrà quindi modificato in base al giorno della settimana in cui è stata somministrata la dose dimenticata. Se si desidera mantenere il giorno originale di somministrazione una volta alla settimana, l'intervallo tra le dosi successive può essere progressivamente esteso fino a ottenere infine lo stesso giorno di somministrazione.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti anziani (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione renale, si raccomanda un monitoraggio glicemico più frequente.

Kyinsu non è raccomandato per l'uso in pazienti con malattia renale allo stadio terminale, a causa dei dati limitati relativi al monocomponente semaglutide (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafo 5.2). Nei pazienti con compromissione epatica, si raccomanda un monitoraggio glicemico più frequente.

L'esperienza con l'uso di Kyinsu in pazienti con compromissione epatica grave è limitata. Occorre prestare attenzione quando si trattano questi pazienti con Kyinsu.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Kyinsu nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Solo per uso sottocutaneo.

Kyinsu non deve essere somministrato per via endovenosa in quanto può causare una grave ipoglicemia.

Kyinsu non deve essere somministrato per via intramuscolare in quanto ciò può alterare l'assorbimento.

Kyinsu non deve essere utilizzato nelle pompe per infusione di insulina.

Kyinsu non deve essere prelevato dalla cartuccia della penna preriempita in una siringa (vedere paragrafo 4.4).

Kyinsu deve essere somministrato per via sottocutanea mediante iniezione nella coscia, nella parte superiore del braccio o nella parete addominale. Le sedi di iniezione devono sempre essere alternate all'interno della stessa area per ridurre il rischio di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere istruiti a usare sempre un ago nuovo. Il riutilizzo di aghi per penna aumenta il rischio di aghi ostruiti, il che può causare sottodosaggio. In caso di ostruzione degli aghi, i pazienti devono seguire le indicazioni riportate nelle istruzioni per l'uso alla fine del foglio illustrativo (vedere paragrafo 6.6).

Kyinsu è disponibile in una penna preriempita.
Il contatore della dose mostra il numero di dosi unitarie di Kyinsu da iniettare.
Non è necessario alcun ricalcolo della dose.

Le penne preriempite di Kyinsu possono fornire le seguenti dosi:

- La penna preriempita da 0,43 mL eroga 10 a 300 dosi unitarie in una singola iniezione con incrementi di 10 dosi unitarie.
- La penna preriempita da 1 mL eroga da 10 a 350 dosi unitarie in una singola iniezione con incrementi di 10 dosi unitarie.
- La penna preriempita da 1,5 mL eroga da 10 a 350 dosi unitarie in una sola iniezione con incrementi di 10 dosi unitarie.

Per ulteriori informazioni prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ai principi attivi o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Generale

Kyinsu non deve essere usato in pazienti con diabete mellito di tipo 1 o per il trattamento della chetoacidosi diabetica.

Non vi è alcuna esperienza terapeutica in pazienti con insufficienza cardiaca congestizia di classe IV secondo la New York Heart Association (NYHA).

Ipoglicemia

L'ipoglicemia può verificarsi se la dose di Kyinsu è superiore a quella richiesta (vedere paragrafi 4.5, 4.8 e 4.9).

L'omissione di un pasto o l'attività fisica intensa e non programmata possono portare a ipoglicemia.

L'ipoglicemia grave può portare a perdita di coscienza e/o convulsioni e può causare una compromissione temporanea o permanente della funzione cerebrale o persino il decesso.

I sintomi dell'ipoglicemia di solito si verificano improvvisamente. Possono includere sudorazione fredda, pelle fredda e pallida, affaticamento, nervosismo o tremore, ansia, stanchezza o debolezza insolita, confusione, difficoltà di concentrazione, sonnolenza, fame eccessiva, alterazioni della vista, mal di testa, nausea e palpitazioni.

I pazienti il cui controllo della glicemia è notevolmente migliorato (per es., mediante un trattamento intensificato) possono manifestare un cambiamento dei soliti sintomi premonitori di ipoglicemia e devono essere informati di conseguenza. I comuni sintomi premonitori di ipoglicemia possono scomparire nei pazienti con diabete di lunga durata.

I fattori che aumentano la suscettibilità all'ipoglicemia richiedono un monitoraggio particolarmente attento. Questi includono cambiamenti dell'attività fisica, cambiamenti della dieta o pasti saltati, consumo di alcol, trattamento concomitante con alcuni altri medicinali (vedere paragrafo 4.5), malattia, miglioramento della sensibilità all'insulina (ad es., rimozione dei fattori di stress o variazione di peso), cambiamenti dell'area dell'iniezione e alcune patologie endocrine non compensate.

L'effetto prolungato delle insuline basali può ritardare il recupero dall'ipoglicemia. All'insorgenza di un episodio ipoglicemico, si raccomanda al paziente di misurare attentamente la glicemia fino al recupero.

Reazioni avverse gastrointestinali

L'uso di agonisti del recettore del GLP-1 come semaglutide, un monocomponente di Kyinsu, può essere associato a reazioni avverse gastrointestinali (vedere paragrafo 4.8). Ciò deve essere preso in considerazione quando si trattano pazienti con funzionalità renale compromessa, in quanto nausea, vomito e diarrea possono causare disidratazione che può causare un deterioramento della funzionalità renale. I pazienti devono essere informati del potenziale rischio di disidratazione in relazione alle reazioni avverse gastrointestinali e prendere precauzioni per evitare la deplezione di liquidi.

Aspirazione associata ad anestesia generale o sedazione profonda

Sono stati segnalati casi di aspirazione polmonare in pazienti trattati con agonisti del recettore GLP-1 sottoposti ad anestesia generale o sedazione profonda. Pertanto, prima di eseguire procedure con anestesia generale o sedazione profonda, deve essere considerato il rischio aumentato di contenuto gastrico residuo dovuto a svuotamento gastrico ritardato (vedere paragrafo 4.8)."

Iperglicemia

L'incidenza di eventi iperglicemici è aumentata per Kyinsu rispetto all'insulina glargine combinata con insulina aspart (4,1% rispetto a 1,2%) e all'insulina icodec (4,2% rispetto a 2,6%), rispettivamente. Per Kyinsu, la maggior parte degli eventi iperglicemici sono stati segnalati durante le prime 12 settimane di trattamento. Nei pazienti precedentemente trattati con dosi di insulina basale giornaliera pre-studio (≥ 40 U) e con livelli basali di emoglobina glicata A_{1c} (HbA_{1c}) al basale più alti ($\geq 8,5\%$), la glicemia a digiuno è aumentata fino a 3 mmol/L nelle prime due settimane dopo l'inizio di Kyinsu, dopodiché questi valori hanno iniziato a ridursi, ritornando ai valori basali alle settimane 7-9 e raggiungendo il target glicemico ($< 7,2$ mmol/L) alle settimane 14-17. Durante l'inizio del trattamento, il valore glicemico del paziente deve essere attentamente monitorato. Gli aumenti iniziali della glicemia a digiuno si risolveranno dopo la titolazione continua (vedere paragrafo 4.2).

La somministrazione inadeguata e/o l'interruzione dei medicinali antidiabetici possono portare a iperglicemia e potenzialmente a chetoacidosi diabetica. Inoltre, malattie concomitanti, soprattutto le infezioni, possono portare a iperglicemia e quindi causare un aumento della necessità di trattamento antidiabetico.

Di solito, i primi sintomi di iperglicemia si sviluppano gradualmente nell'arco di ore o giorni. Questi includono sete, aumento della frequenza della minzione, nausea, vomito, sonnolenza, pelle secca arrossata, bocca secca, perdita di appetito e odore di acetone dell'alito. L'iperglicemia non trattata può infine portare a chetoacidosi diabetica, che è potenzialmente letale. La somministrazione di insulina ad azione rapida deve essere presa in considerazione in situazioni di iperglicemia grave.

Pancreatite acuta

La pancreatite acuta è stata osservata con l'uso di agonisti del recettore del GLP-1, incluso semaglutide (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere informati dei sintomi caratteristici della pancreatite acuta. Se si sospetta una pancreatite, Kyinsu deve essere interrotto; se confermata, Kyinsu non deve essere ripreso. Occorre prestare attenzione quando si trattano pazienti con anamnesi di pancreatite.

Retinopatia diabetica

Nei pazienti con retinopatia diabetica trattati con insulina e semaglutide, è stato precedentemente osservato un aumento del rischio di sviluppare complicanze della retinopatia diabetica. I pazienti con

anamnesi medica di retinopatia diabetica devono pertanto essere monitorati attentamente e trattati secondo le linee guida cliniche. Un rapido miglioramento del controllo glicemico è stato associato a un temporaneo peggioramento della retinopatia diabetica (vedere paragrafo 4.8), ma non è possibile escludere altri meccanismi. Non vi è alcuna esperienza con Kyinsu in pazienti con retinopatia o maculopatia diabetica non controllata e potenzialmente instabile e Kyinsu non è pertanto raccomandato in questi pazienti.

Per i soggetti senza retinopatia diabetica al basale, vedere la sezione 4.8.

Reazioni di ipersensibilità

Le reazioni allergiche di tipo immediato all'insulina icodec o a semaglutide possono essere potenzialmente letali.

Negli studi clinici su Kyinsu, sono state segnalate reazioni di ipersensibilità in pazienti trattati con Kyinsu (vedere paragrafo 4.8).

Lipodistrofia e amiloidosi cutanea (reazioni in sede di iniezione)

Ai pazienti deve essere indicato di ruotare continuamente il sito di iniezione per ridurre il rischio di insorgenza di lipodistrofia e amiloidosi cutanea (vedere paragrafo 4.8). Esiste un rischio potenziale di ritardato assorbimento di insulina e peggioramento del controllo della glicemia se le iniezioni di insulina vengono praticate nei siti che presentano queste reazioni avverse. È stato segnalato che il cambiamento repentino del sito di iniezione in un'area non interessata determina ipoglicemia. Si consiglia di monitorare la glicemia dopo avere cambiato sito di iniezione da un'area interessata a un'area non interessata; si può inoltre prendere in considerazione l'aggiustamento della dose dei medicinali antidiabetici.

Associazione di pioglitazone e medicinali insulinici

Sono stati segnalati casi di insufficienza cardiaca quando il pioglitazone è stato usato in associazione con l'insulina, specialmente in pazienti con fattori di rischio per lo sviluppo di insufficienza cardiaca congestizia. Questo deve essere tenuto presente se si prende in considerazione il trattamento con l'associazione di pioglitazone e Kyinsu. Se viene utilizzata l'associazione, i pazienti devono essere tenuti sotto osservazione per segni e sintomi di insufficienza cardiaca congestizia, aumento di peso ed edema. Il pioglitazone deve essere interrotto in caso di deterioramento dei sintomi cardiaci.

Evitare gli errori terapeutici

I pazienti devono essere istruiti a controllare sempre l'etichetta sulla penna preriempita prima di ogni iniezione per evitare scambi accidentali tra Kyinsu e altri medicinali per il diabete iniettabili.

I pazienti devono verificare visivamente le dosi unitarie sul contatore della dose della penna preriempita. Ai pazienti non vedenti o che hanno problemi di vista deve essere indicato di chiedere sempre aiuto/assistenza a un'altra persona che ha una buona vista e che è formata all'uso della penna preriempita.

Per evitare errori di somministrazione e un potenziale sovradosaggio, i pazienti e gli operatori sanitari non devono mai utilizzare una siringa per estrarre il medicinale dalla cartuccia nella penna preriempita.

In caso di ostruzione degli aghi, i pazienti devono seguire le indicazioni riportate nelle istruzioni per l'uso alla fine del foglio illustrativo.

Passaggio da un altro trattamento iniettabile per il diabete a Kyinsu settimanale

Durante il passaggio da un altro trattamento iniettabile per il diabete, possono verificarsi errori terapeutici sotto forma di sovradosaggio o errori di somministrazione. Questi errori potrebbero causare ipoglicemia, iperglicemia o reazioni avverse gastrointestinali. I pazienti che effettuano il passaggio da un trattamento per il diabete iniettabile giornaliero o una volta alla settimana devono essere istruiti a controllare che iniettino la dose corretta prescritta una volta alla settimana. I pazienti che non sono sicuri della dose corretta devono essere istruiti a consultare il proprio operatore sanitario per ulteriori indicazioni.

Immunogenicità

La somministrazione di Kyinsu può causare la formazione di anticorpi contro l'insulina icodec e/o semaglutide. In rari casi, la presenza di tali anticorpi può richiedere un aggiustamento della dose di Kyinsu per correggere una tendenza all'iperglicemia o all'ipoglicemia (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme d'interazione

Per Kyinsu non sono stati condotti studi clinici su potenziali interazioni farmacologiche, alimentari o alcoliche. Le interazioni con altri medicinali identificati con l'uso dei monocomponenti insulina icodec e semaglutide sono presentate di seguito.

Insulina icodec

È noto che numerosi medicinali interagiscono con il metabolismo del glucosio.

Sostanze che possono ridurre il fabbisogno di insulina

Medicinali antidiabetici, agonisti del recettore del GLP-1, sulfonilurea, inibitori della monoaminossidasi (MAO), beta-bloccanti, inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina (ACE), salicilati, steroidi anabolizzanti e sulfonamidi.

Sostanze che possono aumentare il fabbisogno di insulina

Contraccettivi orali, tiazidici, glucocorticoidi, ormoni tiroidei, simpaticomimetici, ormone della crescita e danazolo.

Octreotide/lanreotide può aumentare o ridurre il fabbisogno di insulina.

L'alcol può intensificare o ridurre l'effetto ipoglicemico dell'insulina.

I beta-bloccanti possono mascherare i sintomi dell'ipoglicemia.

Semaglutide

Semaglutide può ritardare lo svuotamento gastrico e potrebbe potenzialmente influenzare l'assorbimento di medicinali orali somministrati in concomitanza. Il potenziale effetto di semaglutide sull'assorbimento di medicinali orali co-somministrati è stato studiato per semaglutide 1 mg all'esposizione allo stato stazionario.

Non sono state osservate interazioni farmacologiche clinicamente rilevanti con semaglutide in base ai medicinali valutati (warfarin e altri derivati cumarinici, paracetamolo, contraccettivi orali,

atorvastatina, digossina e metformina). Pertanto, non è necessario alcun aggiustamento della dose quando questi medicinali vengono somministrati in concomitanza con semaglutide.

- Warfarin e altri derivati della cumarina: All'inizio del trattamento con semaglutide nei pazienti trattati con warfarin o altri derivati della cumarina, si raccomanda un monitoraggio frequente del rapporto internazionale normalizzato (INR). Semaglutide non ha modificato l'esposizione complessiva o la C_{max} di R e S-warfarin dopo una dose singola di warfarin (25 mg) e gli effetti farmacodinamici di warfarin misurati mediante il rapporto internazionale normalizzato (INR) non sono stati influenzati in modo clinicamente rilevante. Tuttavia, sono stati segnalati casi di riduzione dell'INR durante l'uso concomitante di acenocumarolo e semaglutide.
- Paracetamolo: semaglutide ritarda il tasso di svuotamento gastrico valutato mediante la farmacocinetica del paracetamolo durante un test del pasto standardizzato. L' $AUC_{0-60 \text{ min}}$ e la C_{max} del paracetamolo si sono ridotte rispettivamente del 27% e del 23% dopo l'uso concomitante di semaglutide 1 mg. L'esposizione totale al paracetamolo (AUC_{0-5h}) non è stata interessata. Con semaglutide non è stato osservato alcun effetto clinicamente rilevante sul paracetamolo. Non è necessario alcun aggiustamento della dose di paracetamolo quando somministrato con semaglutide.
- Contraccettivi orali: non si prevede che semaglutide riduca l'efficacia dei contraccettivi orali in quanto semaglutide non ha modificato l'esposizione complessiva di etinilestradiolo e levonorgestrel in misura clinicamente rilevante quando un medicinale contraccettivo orale combinato (0,03 mg di etinilestradiolo/0,15 mg di levonorgestrel) è stato co-somministrato con semaglutide. L'esposizione di etinilestradiolo non è stata influenzata; è stato osservato un aumento del 20% per l'esposizione a levonorgestrel allo stato stazionario. La C_{max} non è stata influenzata per nessuno dei composti.
- Atorvastatina: semaglutide non ha modificato l'esposizione complessiva di atorvastatina dopo la somministrazione di una dose singola di atorvastatina (40 mg). La C_{max} di atorvastatina si è ridotta del 38%. Ciò è stato valutato come non clinicamente rilevante.
- Digossina: semaglutide non ha modificato l'esposizione complessiva o la C_{max} della digossina dopo una dose singola di digossina (0,5 mg).
- Metformina: semaglutide non ha modificato l'esposizione complessiva o la C_{max} di metformina dopo la somministrazione di 500 mg due volte al giorno nell'arco di 3,5 giorni.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Non sono disponibili informazioni su fertilità, gravidanza e allattamento per Kyinsu. Le avvertenze e le precauzioni identificate per i monocomponenti sono presentate di seguito.

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante e fino a 2 mesi dopo il trattamento con Kyinsu.

Gravidanza

Non vi è alcuna esperienza clinica con l'uso dell'insulina icodec nelle donne in gravidanza. Gli studi sulla riproduzione animale con insulina icodec non hanno rivelato alcun effetto in relazione a embriotossicità e teratogenicità.

I dati relativi all'uso di semaglutide in donne in gravidanza sono limitati. Gli studi sulla riproduzione animale con semaglutide hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Pertanto, a causa dei risultati sugli animali per semaglutide e della limitata esperienza clinica, Kyinsu non deve essere usato durante la gravidanza.

Se una paziente desidera rimanere incinta o se si verifica una gravidanza, Kyinsu deve essere interrotto.

Kyinsu deve essere interrotto almeno 2 mesi prima di una gravidanza programmata a causa della lunga emivita (vedere paragrafo 5.2).

Allattamento

Non è noto se l'insulina icodec sia escreta nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili nei ratti hanno mostrato l'escrezione di insulina icodec nel latte. Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

Nei ratti in allattamento, semaglutide è stato escreto nel latte. Un rischio per un bambino allattato al seno non può essere escluso.

Pertanto, a causa del riscontro di monocomponenti nei ratti in allattamento, Kyinsu non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

L'effetto dell'insulina icodec sulla fertilità negli esseri umani non è noto. Gli studi sulla riproduzione animale con insulina icodec non hanno rivelato effetti avversi sulla fertilità.

L'effetto di semaglutide sulla fertilità negli esseri umani non è noto. Semaglutide non ha influenzato la fertilità maschile nei ratti. Nelle femmine di ratto, è stato osservato un aumento della lunghezza estrale e una piccola riduzione del numero di ovulazioni a dosi associate alla perdita di peso corporeo materno (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Kyinsu non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

La capacità del paziente di concentrarsi e reagire può essere compromessa a seguito di ipoglicemia o iperglicemia o, per esempio, a seguito di compromissione della vista. Ciò può costituire un rischio in situazioni in cui queste capacità sono di particolare importanza (per es., guidare un'automobile o usare macchinari).

I pazienti devono essere avvisati di adottare precauzioni per evitare l'ipoglicemia durante la guida. Ciò è particolarmente importante in coloro che hanno una ridotta o assente consapevolezza dei segni premonitori di ipoglicemia o hanno frequenti episodi di ipoglicemia. In queste circostanze è necessario prendere in considerazione l'opportunità o meno di guidare.

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Nel complesso, il profilo di sicurezza dell'insulina icodec/semaglutide è risultato coerente con quello dei monocomponenti. Le reazioni avverse segnalate più frequentemente durante il trattamento con insulina icodec/semaglutide sono state ipoglicemia e reazioni avverse gastrointestinali, tra cui nausea nel 20,1% dei casi e diarrea nel 13,8% (vedere la sezione 'Descrizione delle reazioni avverse selezionate').

Tabella delle reazioni avverse

Il programma di sviluppo clinico dell'insulina icodec/semaglutide ha incluso 1 325 pazienti trattati con insulina icodec/semaglutide provenienti da studi clinici di fase 3a, ciascuno della durata di 52 settimane.

Le reazioni avverse associate all'insulina icodec/semaglutide ottenute da studi clinici sono riportate in tabella di seguito. Le reazioni avverse sono codificate in termini preferiti (PT) secondo la classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e sono presentate per frequenza in base agli studi clinici di fase 3a. La frequenza delle reazioni avverse è espressa secondo le seguenti categorie: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); molto raro ($< 1/10\ 000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1 Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	non nota
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità ¹		Reazione anafilattica ⁷	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Ipoglicemia	Appetito ridotto			
Patologie del sistema nervoso		Cefalea Capogiro	Disgeusia		
Patologie dell'occhio		Complicanze della retinopatia diabetica ²			
Patologie cardiache		Frequenza cardiaca aumentata ³			
Patologie gastrointestinali	Nausea Diarrea	Vomito Dolore addominale ⁴ Distensione addominale Stipsi Dispepsia Gastrite Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) Eruttazione Flatulenza	Pancreatite acuta Svuotamento gastrico ritardato ⁷		Ostruzione intestinale ⁸
Patologie epatobiliari			Colelitiasi		
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Lipodistrofia Amiloidosi cutanea	Angioedema ⁸

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune	Non comune	Raro	non nota
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza	Reazione in sede di iniezione ⁵ Edema periferico ⁶		
Esami diagnostici		Aumento della lipasi ⁷ Aumento dell'amilasi ⁷			

¹Termine raggruppato che copre le reazioni avverse correlate a reazioni di ipersensibilità come eruzione cutanea.

²Termine raggruppato che copre le reazioni avverse correlate alla retinopatia diabetica.

³Termine raggruppato che copre le reazioni avverse correlate alla frequenza cardiaca aumentata.

⁴Termine raggruppato che copre le reazioni avverse correlate al dolore addominale.

⁵Termine raggruppato che copre le reazioni avverse correlate alle reazioni in sede di iniezione.

⁶Termine raggruppato che copre le reazioni avverse correlate all'edema periferico.

⁷Reazioni avverse osservate negli studi di fase 3a con la monoterapia con semaglutide per via sottocutanea.

⁸Dalle segnalazioni di reazioni avverse post-immissione in commercio di monoterapia con semaglutide per via sottocutanea.

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

Ipoglicemia

Negli studi clinici di fase 3a con insulina icodec/semaglutide, l'ipoglicemia grave è stata definita come ipoglicemia associata a grave compromissione cognitiva che ha richiesto assistenza esterna per il recupero e l'ipoglicemia clinicamente significativa è stata definita come valore glicemico inferiore a 54 mg/dL (3,0 mmol/L).

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 precedentemente trattati con insulina basale, la percentuale di pazienti che ha riferito episodi ipoglicemici gravi o clinicamente significativi era del 7,1% rispetto al 20,8% (insulina icodec/semaglutide rispetto a insulina icodec) e del 10,0% rispetto al 58,5% (insulina icodec/semaglutide rispetto al regime insulinico basale-bolo). Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 precedentemente trattati con agonisti del recettore del GLP-1, la percentuale di pazienti che ha riferito episodi ipoglicemici gravi o clinicamente significativi era del 3,5% rispetto al 3,8% (insulina icodec/semaglutide rispetto a semaglutide per via sottocutanea).

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 precedentemente trattati con insulina basale, il tasso stimato di episodi ipoglicemici gravi o clinicamente significativi per anni-paziente di esposizione (PYE) era di 0,153 rispetto a 0,68 (insulina icodec/semaglutide rispetto a insulina icodec) e 0,257 rispetto a 2,18 (insulina icodec/semaglutide rispetto a regime insulinico basale-bolo). Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 precedentemente trattati con agonisti del recettore del GLP-1, il tasso stimato di episodi ipoglicemici gravi o clinicamente significativi per PYE era 0,04 rispetto a 0,033 (insulina icodec/semaglutide rispetto a semaglutide per via sottocutanea).

Reazioni avverse gastrointestinali

Negli studi clinici di fase 3a, la nausea si è verificata nel 20,1%, la diarrea nel 13,8%, il vomito nel 9,1% dei pazienti trattati con insulina icodec/semaglutide.

Nei pazienti precedentemente trattati con agonisti del recettore del GLP-1, la percentuale di pazienti che ha riferito nausea era dell'11,7% con insulina icodec/semaglutide rispetto all'11,5% con semaglutide per via sottocutanea, la diarrea era dell'11,1% rispetto al 12,4% e il vomito era del 5,3% rispetto al 6,5%, rispettivamente. Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2 precedentemente trattati con insulina basale, la percentuale di pazienti che ha riferito nausea era del 23,8% con insulina icodec/semaglutide rispetto al 3,9% con insulina icodec, la diarrea era del 15,8% rispetto al 7,3% e il vomito era del 10,6% rispetto al 2,6%, rispettivamente. La percentuale di pazienti che ha riferito nausea era del 21,8% con insulina icodec/semaglutide rispetto al 2,4% con un regime insulinico basale-bolo, la diarrea era del 12,6% rispetto al 5,5% e il vomito era del 10,0% rispetto al 2,7%, rispettivamente.

La maggior parte degli eventi è stata di gravità da lieve a moderata, con una durata mediana di 2-4 giorni e la segnalazione degli eventi si è ridotta nel tempo. Le reazioni avverse hanno portato alla sospensione del trattamento nel 2,5%, all'interruzione nell'1,7% e alla riduzione della dose nel 4,2% dei pazienti.

Complicanze della retinopatia diabetica

Uno studio clinico biennale con semaglutide sottocutaneo ha coinvolto 3 297 pazienti con diabete di tipo 2, ad alto rischio cardiovascolare, con diabete di lunga durata e glicemia scarsamente controllata. In questo studio, gli eventi di complicanze della retinopatia diabetica accertati si sono verificati in un numero maggiore di pazienti trattati con semaglutide sottocutanea (3,0%) rispetto al placebo (1,8%). Questo è stato osservato nei pazienti trattati con insulina con retinopatia diabetica nota. La differenza di trattamento è emersa precocemente ed è persistita per tutta la durata dello studio.

Negli studi clinici di fase 3a insulina icodec/semaglutide, con una durata del trattamento di 52 settimane, che hanno coinvolto 2 637 pazienti con diabete mellito di tipo 2 di lunga durata, sono stati segnalati eventi avversi relativi alla retinopatia diabetica nel 9,3% dei partecipanti trattati con insulina icodec/semaglutide e nell'8,1% dei partecipanti trattati con farmaci di confronto. Nei partecipanti senza retinopatia diabetica al basale, eventi di retinopatia diabetica alla settimana 52 sono stati osservati nel 5,2% del gruppo insulina icodec/semaglutide e nel 3,8% del gruppo di confronto. La maggior parte degli eventi era di entità lieve o moderata senza segni/sintomi ed è stata rilevata alla visita oculistica di fine studio.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

La lipodistrofia (inclusa lipoipertrofia, lipoatrofia) e l'amiloidosi cutanea possono verificarsi nella sede di iniezione e ritardare l'assorbimento locale dell'insulina. La continua rotazione della sede di iniezione all'interno dell'area di iniezione può contribuire a ridurre o prevenire queste reazioni (vedere paragrafo 4.4).

Aumento della frequenza cardiaca

Con gli agonisti del recettore del GLP-1 è stato osservato un aumento della frequenza cardiaca. Nella popolazione naïve a semaglutide in due degli studi di fase 3a, le variazioni medie stimate della frequenza cardiaca con insulina icodec/semaglutide erano rispettivamente pari a 1,59 battiti al minuto (bpm) rispetto a -0,12 bpm (insulina icodec/semaglutide rispetto a insulina icodec) e 1,11 bpm rispetto a 0,67 bpm (insulina icodec/semaglutide rispetto a regime insulinico basale-bolo). Lo studio di fase 3a di confronto tra insulina icodec/semaglutide e semaglutide ha mostrato una variazione media stimata del polso di -1,11 bpm per insulina icodec/semaglutide e -0,40 bpm per semaglutide.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

L'ipoglicemia e le reazioni avverse gastrointestinali possono svilupparsi se a un paziente viene somministrato più Kyinsu di quanto necessario.

L'ipoglicemia può svilupparsi in fasi sequenziali:

- Gli episodi ipoglicemici lievi possono essere trattati mediante somministrazione orale di glucosio o altri prodotti contenenti zucchero. Si raccomanda pertanto che il paziente porti sempre con sé prodotti contenenti zucchero.
- Gli episodi ipoglicemici gravi, in cui il paziente non è in grado di trattarsi da solo, possono essere trattati con glucagone somministrato per via intramuscolare, sottocutanea o intranasale da una persona qualificata o con glucosio somministrato per via endovenosa da un operatore sanitario. Il glucosio deve essere somministrato per via endovenosa se il paziente non risponde al glucagone entro 10-15 minuti. Al ripristino dello stato di coscienza, si raccomanda la somministrazione di carboidrati per via orale per il paziente al fine di prevenire una ricaduta.

In caso di reazioni avverse gastrointestinali, deve essere avviato un trattamento appropriato in base ai segni e sintomi clinici del paziente. Può essere necessario un periodo prolungato di osservazione e trattamento per i sintomi gastrointestinali, considerando la lunga emivita di semaglutide di circa 1 settimana.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci utilizzati nel diabete, nell'insulina e negli analoghi per iniezione, a lunga durata d'azione, codice ATC: A10AE57

Meccanismo d'azione

Insulina icodec/semaglutide combina due principi attivi con meccanismi d'azione complementari per migliorare il controllo glicemico: insulina icodec, un analogo dell'insulina basale, e semaglutide, un agonista del recettore del GLP-1.

Insulina icodec

Un effetto ipoglicemizzante lento e costante dell'insulina icodec è guidato dal legame all'albumina nonché dal legame e dalla clearance ridotti del recettore dell'insulina. L'emivita estesa dell'insulina icodec riflette un deposito dell'insulina icodec nella circolazione e nel compartimento interstiziale, dal quale l'insulina icodec viene rilasciata lentamente e continuamente e si lega specificamente al recettore dell'insulina. Quando l'insulina icodec si lega al recettore dell'insulina umana, produce gli stessi effetti farmacologici dell'insulina umana.

L'azione primaria dell'insulina, compresa l'insulina icodec, è quella di regolare il metabolismo del glucosio. L'insulina e i suoi analoghi riducono la glicemia attivando specifici recettori dell'insulina per stimolare l'assorbimento periferico del glucosio, specialmente da parte del muscolo scheletrico e del grasso, nonché per inibire la produzione epatica di glucosio. L'insulina inibisce anche la lipolisi e la proteolisi e migliora la sintesi proteica.

Semaglutide

Semaglutide è un analogo del GLP-1 con una sequenza del 94% simile al GLP-1 umano. Semaglutide agisce come agonista del recettore del GLP-1 che si lega selettivamente al recettore del GLP-1, il bersaglio del GLP-1 nativo, attivandolo.

Il GLP-1 è un ormone fisiologico che svolge molteplici azioni nella regolazione del glucosio e dell'appetito e nel sistema cardiovascolare. Gli effetti del glucosio e dell'appetito sono mediati specificamente dai recettori del GLP-1 nel pancreas e nel cervello.

Semaglutide riduce la glicemia in modo glucosio-dipendente stimolando la secrezione di insulina e riducendo la secrezione di glucagone quando la glicemia è elevata. Il meccanismo di abbassamento della glicemia comporta anche un lieve ritardo nello svuotamento gastrico nella fase postprandiale iniziale. Durante l'ipoglicemia, semaglutide riduce la secrezione di insulina e non compromette la secrezione di glucagone.

Semaglutide riduce il peso corporeo e la massa grassa corporea attraverso una riduzione dell'apporto energetico, che comporta una riduzione complessiva dell'appetito. Inoltre, semaglutide riduce la preferenza per gli alimenti ad alto contenuto di grassi.

I recettori del GLP-1 sono espressi anche nel cuore, nella vascolarizzazione, nel sistema immunitario e nei reni. Il meccanismo d'azione di semaglutide è probabilmente multifattoriale. Gli effetti indiretti sono indicati dall'effetto benefico di semaglutide sui lipidi plasmatici, dall'abbassamento della pressione arteriosa sistolica e dalla riduzione dell'infiammazione negli studi clinici, ma sono probabilmente coinvolti anche effetti diretti. Negli studi sugli animali, semaglutide attenua lo sviluppo dell'aterosclerosi prevenendo la progressione della placca aortica e riducendo l'infiammazione della placca.

I dati clinici hanno dimostrato che semaglutide ha ridotto l'albuminuria nei pazienti con malattia renale.

Effetti farmacodinamici

Insulina icodec/semaglutide

L'impatto dell'associazione di insulina icodec e semaglutide sulla farmacodinamica di insulina icodec/semaglutide non è stato studiato in uno studio clinico di farmacologia.

Efficacia e sicurezza clinica

La sicurezza e l'efficacia di insulina icodec/semaglutide sono state valutate in tre studi clinici di fase 3 multinazionali, randomizzati, con controllo attivo, a gruppi paralleli. Nei tre studi clinici (COMBINE 1-3), l'obiettivo primario era la valutazione del controllo glicemico misurato in base alla variazione di HbA_{1c} dal basale alla settimana 52. Questi studi sono stati condotti con popolazioni diverse di pazienti con diabete mellito di tipo 2, definite dal precedente trattamento antidiabetico. I trattamenti di confronto comprendevano insulina icodec (COMBINE 1), semaglutide per via sottocutanea 1 mg (COMBINE 2) e un regime basale-bolo costituito da insulina glargine 100 unità/mL e insulina aspart (COMBINE 3).

In tutti gli studi clinici di fase 3a, la dose iniziale di insulina icodec/semaglutide era di 40 dosi unitarie (corrispondente a 40 unità di insulina icodec e 0,114 mg di semaglutide) e le dosi sono state titolate una volta alla settimana con +/- 10 dosi unitarie seguendo un regime di titolazione (vedere Tabella 2).

Tabella 2: Regime di titolazione di insulina icodec/semaglutide negli studi COMBINE 1-3

Glicemia a digiuno			Aggiustamento della dose
Valore da usare	mmol/L	mg/dL	Dosi unitarie
Valore più basso di glicemia a digiuno	<4,4	<80	-10
Media della glicemia a digiuno	4,4-7,2	80-130	0
	>7,2	>130	+10

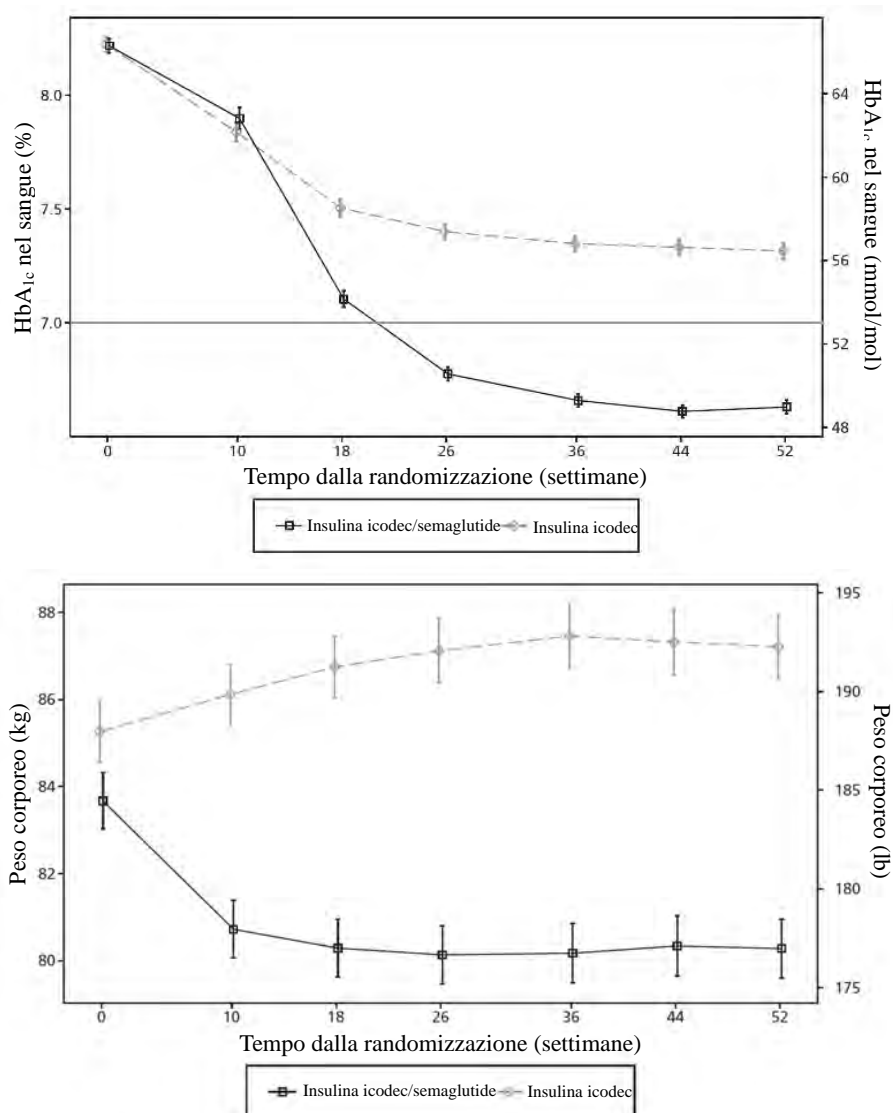
Negli studi clinici di fase 3, l'aggiustamento della dose si è basato sulla media di tre valori di glicemia plasmatica automisurata (SMPG) pre-colazione misurati il giorno della titolazione e i due giorni precedenti.

Gli studi clinici di fase 3 con pazienti affetti da diabete mellito di tipo 2 hanno consentito il mantenimento dell'attuale trattamento antidiabetico non insulinico allo stesso livello di dosaggio, a eccezione di glinidi, sulfoniluree e inibitori della DPP-4 la cui somministrazione è stata interrotta.

Passaggio dall'insulina basale: insulina icodec/semaglutide rispetto all'insulina basale icodec una volta alla settimana (Studio 4 591-COMBINE 1)

È stato condotto uno studio clinico randomizzato, in aperto, della durata di 52 settimane su pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato con insulina basale, randomizzati a insulina icodec/semaglutide o insulina icodec, con (93,6%) o senza (6,4%) antidiabetici orali. Al basale, i pazienti presentavano una durata media del diabete di 15,34 anni, un valore medio di HbA_{1c} dell'8,22% e un IMC medio di 29,90 kg/m².

I risultati principali dello studio sono mostrati nella Figura 1 e nella Tabella 3.



Media (simbolo) \pm errore standard alla media (barre di errore).

Figura 1 Variazione media in HbA_{1c} per settimana di trattamento (in alto) e peso corporeo per settimana di trattamento (in basso) – COMBINE 1

Tabella 3: Risultati di uno studio clinico in aperto (52 settimane) che ha confrontato insulina icodec/semaglutide una volta alla settimana con insulina icodec una volta alla settimana in partecipanti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato con insulina basale giornaliera – COMBINE 1

	Insulina icodec/semaglutide	Insulina icodec
N (serie di analisi completa)	646	645
HbA _{1c} (%)		
Basale (media)	8,22	8,22
Fine dello studio*	6,67	7,33
Variazione dal basale alla settimana 52*	-1,55	-0,89
Differenza stimata [IC al 95%]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	
Pazienti (%) che hanno raggiunto gli obiettivi di HbA _{1c}		
<7% senza ipoglicemia di livello 2 o 3 e senza aumento di peso corporeo	55,7	10,2
Odds ratio stimato [IC al 95%]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	

	Insulina icodec/semaglutide	Insulina icodec
Glicemia a digiuno (FPG) (mmol/L)		
Fine dello studio*	6,92	7,06
Variazione dal basale alla settimana 52*	-1,68	-1,54
Differenza stimata [IC al 95%]	-0,14 [-0,38;0,10] ^b	
Tempo nell'intervallo 3,9-10,0 mmol/L (70-180 mg/dL) (%)		
Settimane 48-52*	73,3	61,8
Differenza stimata [IC al 95%]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Peso corporeo (kg)		
Basale (media)	83,67	85,26
Variazione dal basale alla settimana 52*	-3,70	1,89
Differenza stimata [IC al 95%]	-5,59 [-6,14; -5,04] ^a	
Tassi di episodi ipoglicemici per PYE*		
Livello 2 o livello 3 (% di pazienti*)	7,1	20,8
Tasso di ipoglicemia	0,153	0,68
Rapporto tra tassi stimati [IC al 95%]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Dose settimanale di insulina basale (U)		
Settimane 50-52 (media)*	182	355
Differenza stimata [IC al 95%]	-172 [-190; -155] ^b	

PYE = anni paziente di esposizione

*Media dei minimi quadrati (LS)

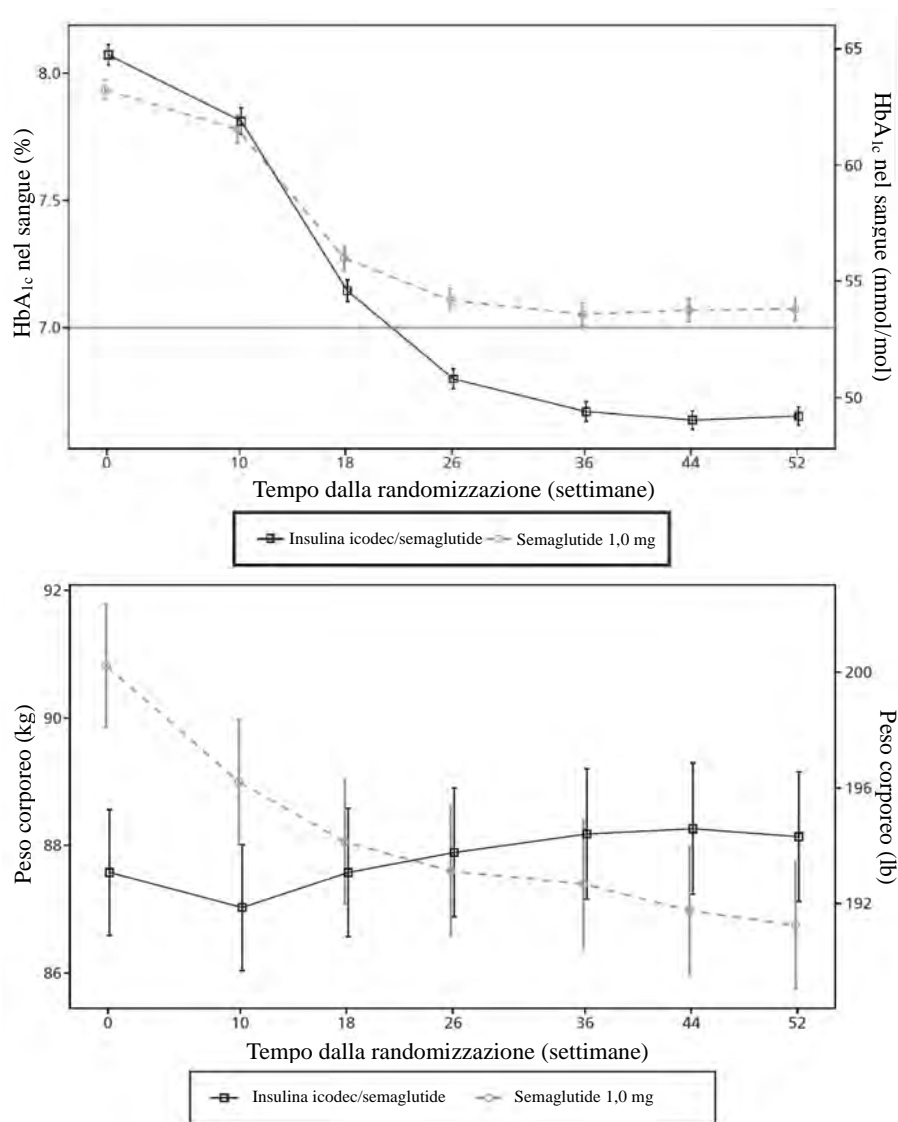
^a Controllato per la molteplicità.

^b Non controllato per la molteplicità.

^c L'11,5% corrisponde a circa 166 minuti in più spesi all'interno dell'intervallo giornaliero.

Passaggio dall'agonista del recettore del GLP-1: insulina icodec/semaglutide rispetto all'agonista del recettore del GLP-1 (Studio 4 592-COMBINE 2)

In uno studio clinico randomizzato, in aperto, della durata di 52 settimane, la sicurezza e l'efficacia di insulina icodec/semaglutide sono state confrontate con semaglutide somministrato una volta alla settimana in pazienti con diabete mellito di tipo 2 che presentavano un controllo glicemico inadeguato con un agonista del recettore del GLP-1. Lo studio ha valutato l'efficacia di entrambi i trattamenti con (95,6%) o senza (4,4%) antidiabetici orali. Al basale, i pazienti presentavano una durata media del diabete di 12,64 anni, un valore medio di HbA_{1c} dell'8,0% e un IMC medio di 31,11 kg/m².



Media (simbolo) \pm errore standard alla media (barre di errore).

Figura 2: Variazione media dell'HbA_{1c} per settimana di trattamento (in alto) e peso corporeo per settimana di trattamento (in basso) – COMBINE 2

Tabella 4: Risultati di uno studio clinico in aperto (52 settimane) che ha confrontato insulina icodec/semaglutide una volta alla settimana con semaglutide una volta alla settimana in partecipanti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato con un agonista del recettore del GLP-1 – COMBINE 2

	Insulina icodec/semaglutide	Semaglutide 1 mg
N (serie di analisi completa)	342	341
HbA _{1c} (%)		
Basale (media)	8,07	7,93
Fine dello studio*	6,65	7,10
Variazione dal basale alla settimana 52*	-1,35	-0,90
Differenza stimata [IC al 95%]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Pazienti (%) che hanno raggiunto gli obiettivi di HbA _{1c}		
<7% senza ipoglicemia di livello 2 o 3 e senza aumento di peso corporeo alla settimana 52*	30,2	40,5
Odds ratio stimato [IC al 95%]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	

	Insulina icodec/semaglutide	Semaglutide 1 mg
Glicemia a digiuno (FPG) (mmol/L)		
Fine dello studio*	6,98	8,05
Variazione rispetto al basale*	-2,48	-1,41
Differenza stimata [IC al 95%]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Peso corporeo (kg)		
Basale (media)	87,58	90,82
Variazione dal basale alla settimana 52*	0,84	-3,70
Differenza stimata [IC al 95%]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
Tassi di episodi ipoglicemici per PYE*		
Livello 2 o livello 3 (% di pazienti*)	3,5	3,8
Tasso di ipoglicemia	0,0399	0,0334
Rapporto tra tassi stimati [IC al 95%]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

PYE = anni paziente di esposizione.

* Media dei minimi quadrati (LS)

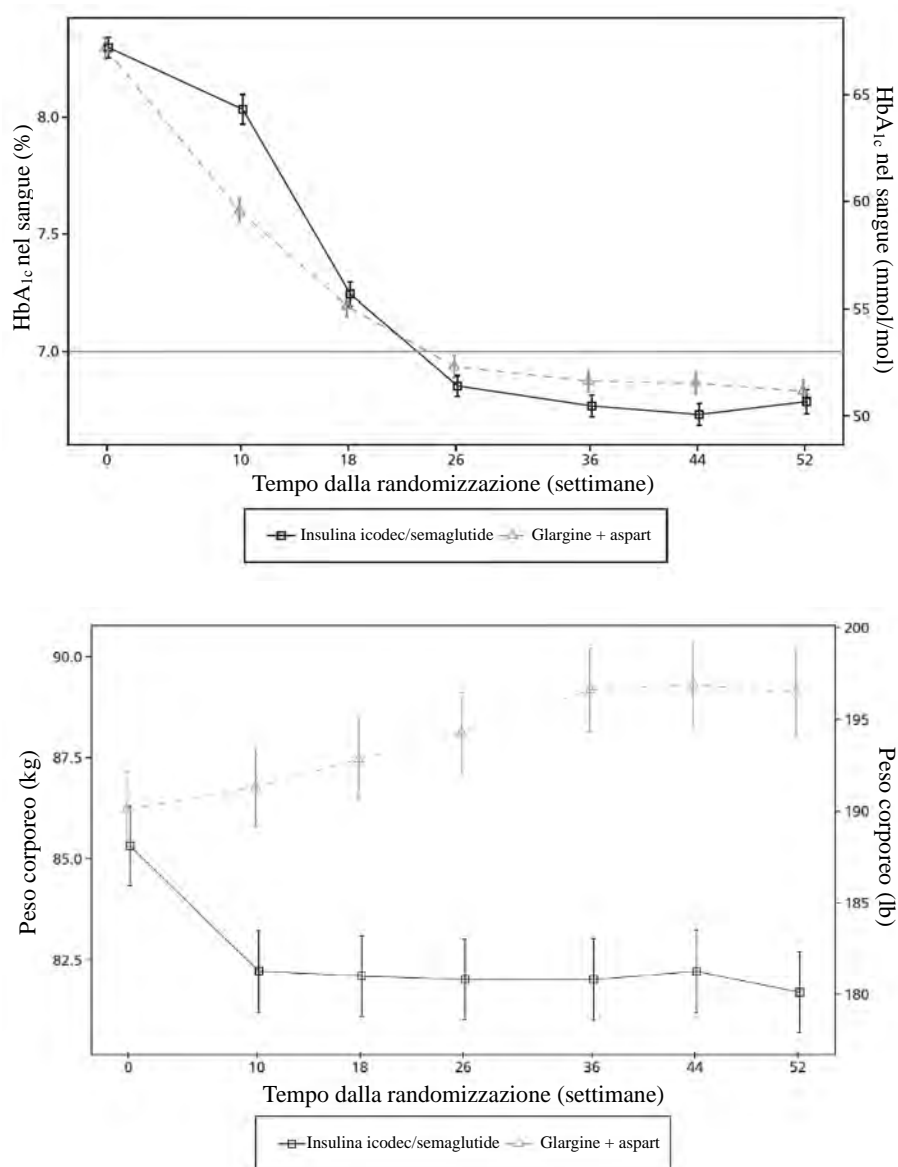
^a Controllato per la molteplicità.

^b Non controllato per la molteplicità.

Passaggio da un regime di insulina compresa l'insulina basale: insulina icodec/semaglutide confrontata con un regime basale-bolo (Studio 4 593-COMBINE 3)

È stato condotto uno studio clinico randomizzato, in aperto, della durata di 52 settimane su pazienti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato con insulina basale, randomizzati al regime insulinico icodec/semaglutide o insulina basale-bolo, tutti con (95,3%) o senza (4,7%) antidiabetici orali. Il regime insulinico basale-bolo consisteva in insulina basale giornaliera (insulina glargine 100 unità/ml) in associazione con insulina in bolo (insulina aspart). Al basale, i pazienti presentavano una durata media del diabete di 14,42 anni, un valore medio di HbA_{1c} dell'8,30% e un IMC medio di 30,39 kg/m².

I risultati principali dello studio sono mostrati nella Figura 3 e nella Tabella 5.



Media (simbolo) \pm errore standard alla media (barre di errore).

Figura 3: Variazione media in HbA_{1c} per settimana di trattamento (in alto) e peso corporeo per settimana di trattamento (in basso) – COMBINE 3

Tabella 5: Risultati di uno studio clinico in aperto (52 settimane) che ha confrontato insulina icodec/semaglutide una volta alla settimana con insulina glargine giornaliera associata con insulina aspart in partecipanti con diabete mellito di tipo 2 non adeguatamente controllato con l'insulina basale giornaliera – COMBINE 3

	Insulina icodec/semaglutide	Regime insulinico basale- bolo
N (serie di analisi completa)	340	339
HbA _{1c} (%)		
Basale (media)	8,30	8,29
Fine dello studio*	6,83	6,89
Variazione dal basale alla settimana 52*	-1,47	-1,40
Differenza stimata [IC al 95%]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
Pazienti (%) che hanno raggiunto gli obiettivi di HbA _{1c}		
<7% senza ipoglicemia di livello 2 o 3 e senza aumento di peso corporeo*	50,1	5,95

	Insulina icodec/semaglutide	Regime insulinico basale- bolo
Odds ratio stimato [IC al 95%]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	
Glicemia a digiuno (FPG) (mmol/L)		
Fine dello studio*	7,12	7,10
Variazione dal basale alla settimana 52*	-1,56	-1,58
Differenza stimata [IC al 95%]	0,02 [-0,34; 0,38] ^c	
Tempo nell'intervallo 3,9-10,0 mmol/L (70-180 mg/dL) (%)		
Settimane 48-52*	68,6	66,4
Differenza stimata [IC al 95%]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{c, d}	
Peso corporeo (kg)		
Basale (media)	85,32	86,22
Variazione dal basale alla settimana 52*	-3,56	3,16
Differenza stimata [IC al 95%]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^b	
Tassi di episodi ipoglicemici per PYE*		
Livello 2 o livello 3 (% di pazienti*)	10,0	58,5
Tasso di ipoglicemia	0,257	2,18
Rapporto tra tassi stimati [IC al 95%]	0,12 [0,08; 0,17] ^b	
Dose settimanale di insulina (totale) (U)		
Settimane 50-52 (media)*	196	466 ^e
Differenza stimata [IC al 95%]	-270 [-303; -236] ^b	

PYE = anni paziente di esposizione.

* Media dei minimi quadrati (LS)

^a Controllato per la molteplicità. Il margine di non inferiorità 0,3%-punto.

^b Controllato per la molteplicità.

^c Non controllato per la molteplicità.

^d 2,21% corrisponde a circa 31 minuti trascorsi all'interno del range al giorno.

^e La dose settimanale totale di insulina per il comparatore includeva bolo e insulina basale.

Esiti cardiovascolari nel programma SUSTAIN (semaglutide)

Non sono stati condotti studi clinici sugli esiti cardiovascolari con insulina icodec/semaglutide.

L'effetto di semaglutide, un monocomponente di insulina icodec/semaglutide, sugli eventi cardiovascolari in adulti con diabete mellito di tipo 2 che presentavano malattia cardiovascolare (CV) accertata o erano a rischio di malattia CV, è stato valutato nello studio SUSTAIN 6 (studio sugli esiti cardiovascolari con semaglutide per via sottocutanea una volta alla settimana).

Lo studio SUSTAIN 6 era uno studio in doppio cieco, controllato con placebo, di 104 settimane con 3 297 pazienti con diabete mellito di tipo 2 ad alto rischio cardiovascolare. Questi pazienti sono stati randomizzati a semaglutide 0,5 mg per via sottocutanea una volta alla settimana, semaglutide 1 mg per via sottocutanea una volta alla settimana o placebo corrispondente in aggiunta allo standard di cura seguito successivamente per 2 anni.

La popolazione dello studio era distribuita per età come segue: 1.598 pazienti (48,5%) ≥ 65 anni, 321 (9,7%) ≥ 75 anni e 20 (0,6%) ≥ 85 anni. 2.358 pazienti presentavano insufficienza renale normale o lieve, 832 moderata e 107 grave o in fase terminale. Il 61% dei pazienti era di sesso maschile, l'età media era di 65 anni e l'IMC medio era di 33 kg/m². La durata media del diabete era di 13,9 anni.

L'endpoint primario era il tempo dalla randomizzazione alla prima occorrenza di un evento cardiovascolare avverso maggiore (MACE): morte cardiovascolare, infarto miocardico non fatale o ictus non fatale (Figura 4).

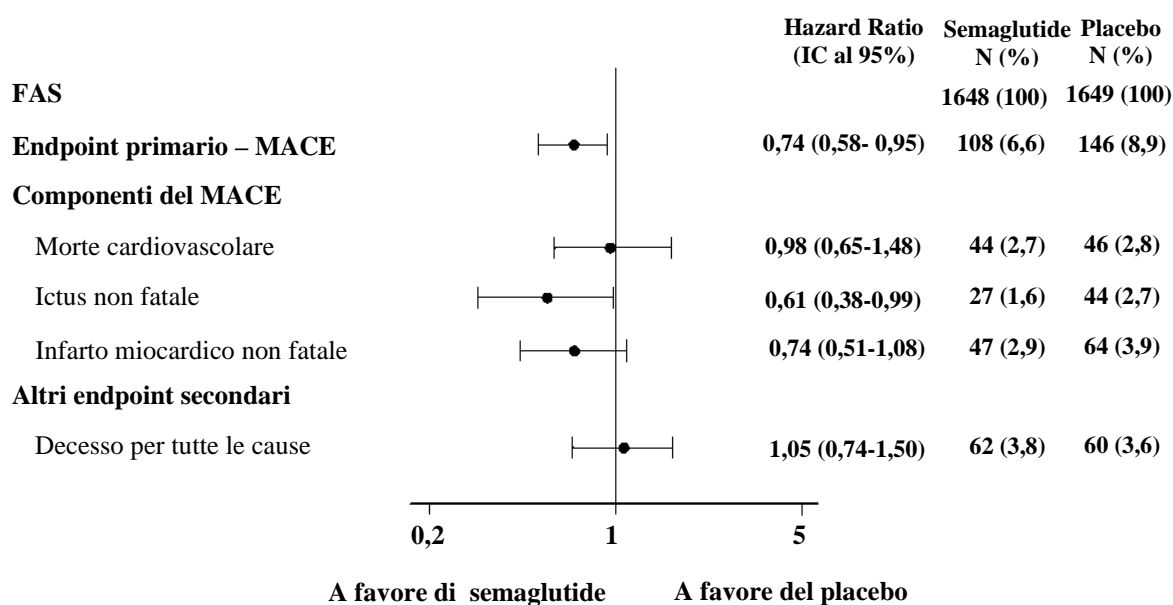


Figura 4: Forest plot: analisi del tempo alla prima occorrenza dell’esito composto, delle sue componenti e del decesso per tutte le cause (SUSTAIN 6)

Popolazione pediatrica

L’Agenzia europea per i medicinali ha previsto l’esonero dall’obbligo di presentare i risultati degli studi con insulina icodec/semaglutide in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il diabete mellito di tipo 2 (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull’uso pediatrico).

Immunogenicità

Nei pazienti con diabete mellito di tipo 2, il trattamento con insulina icodec/semaglutide ha indotto lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ADA) contro l’insulina icodec e semaglutide per via sottocutanea. Nei pazienti precedentemente naïve all’insulina, il 68,2% ha sviluppato anticorpi anti-insulina icodec (COMBINE 2). Nei pazienti precedentemente trattati con insulina, il 72,5% ha sviluppato anticorpi anti-insulina icodec (COMBINE 1). La maggior parte dei pazienti positivi agli anticorpi anti-insulina icodec ha anche reagito in modo incrociato con l’insulina umana. I titoli ADA hanno raggiunto il picco precoce dopo 6-10 settimane di trattamento e successivamente si sono ridotti.

Gli anticorpi anti-insulina icodec non sembravano essere associati a un aumento del rischio di reazioni in sede di iniezione, ipersensibilità o episodi ipoglicemici. A causa del numero limitato di casi, non è stato possibile trarre conclusioni definitive in merito alla correlazione tra la variazione dei titoli anticorpali rispetto al basale e i parametri di efficacia. Tuttavia, i risultati di immunogenicità di 26 settimane nel programma di sviluppo clinico per l’insulina icodec non hanno indicato alcuna correlazione tra la variazione degli anticorpi anti-insulina icodec e i parametri di efficacia.

Lo sviluppo di anticorpi anti-semaglutide durante il trattamento con insulina icodec/semaglutide si è verificato raramente in quanto solo l’1,4% ha sviluppato anticorpi anti-semaglutide principalmente di natura transitoria. Il numero di casi era troppo basso per consentire valutazioni corrette delle associazioni con i parametri di efficacia e sicurezza. Nel programma di sviluppo clinico per semaglutide per via sottocutanea, non è stato identificato alcun effetto sull’esposizione a semaglutide, sul profilo di sicurezza di HbA_{1c} o semaglutide e non è stata evidenziata alcuna associazione con reazioni avverse correlate all’immunogenicità.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Quanto segue riflette le proprietà farmacocinetiche di insulina icodec/semaglutide, a meno che non sia dichiarato che i dati presentati provengano dalla somministrazione di insulina icodec o semaglutide in monoterapia.

Il profilo farmacocinetico di insulina icodec/semaglutide è coerente con la somministrazione una volta a settimana e la concentrazione clinica allo stato stazionario di insulina icodec e semaglutide viene raggiunta dopo 3-4 settimane di somministrazione settimanale.

L'effetto degli anticorpi anti-farmaco (ADA) non è considerato clinicamente rilevante per la farmacocinetica di semaglutide o insulina icodec.

Assorbimento

Negli studi di farmacologia clinica, l'esposizione totale (biodisponibilità relativa) di insulina icodec e semaglutide non è stata influenzata in modo clinicamente rilevante quando somministrata come insulina icodec/semaglutide rispetto alla somministrazione separata di insulina icodec e semaglutide.

Non sono state osservate differenze clinicamente rilevanti nella concentrazione massima stimata e nel tempo alla concentrazione massima di insulina icodec dopo la somministrazione di insulina icodec/semaglutide e la somministrazione separata di insulina icodec.

La concentrazione massima di semaglutide era superiore (fino a 2 volte dopo la dose singola e stimata a 1,5 volte allo stato stazionario) e il tempo alla concentrazione massima si è verificato prima dopo la somministrazione di insulina icodec/semaglutide rispetto alla somministrazione separata di semaglutide.

Distribuzione

L'insulina icodec e semaglutide si legano ampiamente alle proteine plasmatiche (>99% per entrambi).

Biotrasformazione

La degradazione dell'insulina icodec è simile a quella dell'insulina umana; tutti i metaboliti formati sono inattivi.

Semaglutide viene ampiamente metabolizzato attraverso il clivaggio proteolitico del peptide principale e la beta-ossidazione sequenziale della catena laterale degli acidi grassi. Si prevede che l'enzima endopeptidasi neutra (NEP) sia coinvolto nel metabolismo di semaglutide.

Eliminazione

L'insulina icodec e semaglutide hanno un'emivita di eliminazione di circa 1 settimana dopo la somministrazione sottocutanea.

In uno studio clinico con una singola dose sottocutanea di semaglutide radiomarcata, è stato scoperto che le vie di escrezione primarie del materiale correlato a semaglutide erano tramite urina e feci; circa 2/3 del materiale correlato a semaglutide sono stati escreti tramite urina e circa 1/3 nelle feci. Circa il 3% della dose è stato escreto come semaglutide intatto attraverso le urine. Nei pazienti con diabete di tipo 2 la clearance di semaglutide era di circa 0,05 L/h. Con un'emivita di eliminazione di circa 1 settimana, semaglutide sarà presente nella circolazione per circa 5 settimane dopo l'ultima dose.

Linearità/Non linearità

L'esposizione a insulina icodec aumenta proporzionalmente con la dose di insulina icodec/semaglutide entro l'intervallo di dosaggio studiato (40-350 U). L'esposizione a semaglutide aumenta all'incirca

proporzionalmente con la dose di insulina icodec/semaglutide entro l'intervallo di dosaggio studiato (0,1-1 mg).

Popolazioni speciali

Età, sesso e origine etnica

Età (22-87 anni), sesso, gruppo etnico (bianco, nero o afro-americano, cinese, giapponese e altri asiatici) ed etnia (ispanica o latina, non ispanica o latina) non hanno avuto alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di insulina icodec/semaglutide sulla base dei risultati di un'analisi farmacocinetica di popolazione.

Compromissione renale

Complessivamente, in base all'analisi farmacocinetica della popolazione, le proprietà farmacocinetiche di insulina icodec e semaglutide dopo la somministrazione di insulina icodec/semaglutide sono preservate e non vi è alcuna differenza clinicamente rilevante tra i partecipanti con funzionalità renale normale e i pazienti con compromissione renale, sebbene l'esperienza nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale sia limitata.

Insulina icodec

Non vi è alcuna differenza nella farmacocinetica dell'insulina icodec tra i partecipanti sani e i pazienti con compromissione renale.

Semaglutide

La compromissione renale non influisce sulla farmacocinetica di semaglutide in modo clinicamente rilevante.

Ciò è stato dimostrato con una dose singola di 0,5 mg di semaglutide per via sottocutanea per i pazienti con diversi gradi di compromissione renale (lieve, moderata, grave o pazienti in dialisi) rispetto ai partecipanti con funzionalità renale normale. Ciò è stato dimostrato anche per i partecipanti con diabete mellito di tipo 2 e con compromissione renale in base ai dati provenienti da studi clinici di fase 3a, sebbene l'esperienza nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale fosse limitata.

Compromissione epatica

Insulina icodec

Non vi è alcuna differenza nella farmacocinetica dell'insulina icodec tra i partecipanti sani e i pazienti con insufficienza epatica.

Semaglutide

La compromissione epatica non ha alcun impatto sull'esposizione a semaglutide. La farmacocinetica di semaglutide è stata valutata in pazienti con diversi gradi di compromissione epatica (lieve, moderata, grave) rispetto ai partecipanti con funzionalità epatica normale in uno studio clinico con una dose singola di semaglutide per via sottocutanea da 0,5 mg.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici su insulina icodec/semaglutide non rivelano particolari problemi di sicurezza per l'uomo sulla base di studi di tossicità a dosi ripetute.

Insulina icodec

I dati preclinici sul monocomponente insulina icodec non rivelano particolari problemi di sicurezza per l'uomo sulla base di studi di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute e tossicità della riproduzione. Il rapporto tra la potenza mitogenica rispetto a quella metabolica dell'insulina icodec è paragonabile a quello dell'insulina umana.

Semaglutide

I dati preclinici sul monocomponente semaglutide non rivelano particolari problemi di sicurezza per l'uomo sulla base di studi di farmacologia di sicurezza, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

I tumori non letali delle cellule C della tiroide osservati nei roditori sono un effetto di classe per gli agonisti del recettore del GLP-1. In studi di carcinogenicità della durata di 2 anni condotti su ratti e topi, semaglutide ha causato tumori delle cellule C della tiroide a esposizioni clinicamente rilevanti. Non sono stati osservati altri tumori correlati al trattamento. I tumori delle cellule C dei roditori sono causati da un meccanismo non genotossico mediato dal recettore del GLP-1 specifico al quale i roditori sono particolarmente sensibili. La rilevanza per gli esseri umani è considerata bassa, ma non può essere completamente esclusa.

Negli studi sulla fertilità nei ratti, semaglutide non ha influenzato le prestazioni di accoppiamento o la fertilità maschile. Nelle femmine di ratto, è stato osservato un aumento della durata del ciclo estrale e una piccola riduzione dei corpi lutei (ovulazioni) a dosi associate alla perdita di peso corporeo materno.

Negli studi sullo sviluppo embrionico-fetale nei ratti, semaglutide ha causato embriotossicità al di sotto delle esposizioni clinicamente rilevanti. Semaglutide ha causato marcate riduzioni del peso corporeo materno e riduzioni della sopravvivenza e della crescita embrionali. Nei feti sono state osservate malformazioni scheletriche e viscerali maggiori, compresi effetti su ossa lunghe, costole, vertebre, coda, vasi sanguigni e ventricoli cerebrali. Le valutazioni meccanicistiche hanno indicato che l'embriotossicità comportava una compromissione mediata dal recettore del GLP-1 della fornitura di nutrienti all'embrione attraverso il sacco vitellino di ratto. A causa delle differenze di specie nell'anatomia e nella funzione del sacco vitellino e a causa della mancanza di espressione del recettore del GLP-1 nel sacco vitellino dei primati non umani, questo meccanismo è considerato poco rilevante per gli esseri umani. Tuttavia, un effetto diretto di semaglutide sul feto non può essere escluso.

Negli studi di tossicità dello sviluppo condotti su conigli e scimmie cynomolgus, sono stati osservati un aumento della perdita di gravidanza e un lieve aumento dell'incidenza di anomalie fetali a esposizioni clinicamente rilevanti. I risultati coincidevano con una marcata perdita di peso corporeo materna fino al 16%. Non è noto se questi effetti siano correlati al ridotto consumo di cibo materno come effetto diretto del GLP-1.

La crescita e lo sviluppo postnatale sono stati valutati nelle scimmie cynomolgus. I neonati erano leggermente più piccoli al momento del parto, ma si sono ripresi durante il periodo di allattamento.

Nei ratti giovani, semaglutide ha causato una maturazione sessuale ritardata sia nei maschi sia nelle femmine. Questi ritardi non hanno avuto alcun impatto sulla fertilità e sulla capacità riproduttiva di entrambi i sessi o sulla capacità delle femmine di mantenere la gravidanza.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Zinco acetato

Glicerolo (E 422)

Fenolo

Metacresolo

Sodio cloruro

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH) (E 524)

Acido cloridrico (per la regolazione del pH) (E 507)

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

Kyinsu non deve essere aggiunto ai liquidi infusionali.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Periodo di validità dopo la prima apertura della penna

Dopo la prima apertura o se trasportato come scorta, il medicinale può essere conservato per un massimo di:

- 6 settimane (Kyinsu (700 unità + 2 mg)/mL soluzione iniettabile in penna preriempita (0,43 mL).
- 8 settimane (Kyinsu (700 unità + 2 mg)/mL soluzione iniettabile in penna preriempita (1,5 mL e 1 mL).

Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.

Può essere conservato in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Prima della prima apertura

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).

Non congelare. Tenere lontano dall'elemento di congelamento.

Tenere il cappuccio chiusura sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la prima apertura o se trasportato come scorta

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

0,43 mL, 1 mL o 1,5 mL di soluzione in una cartuccia (vetro di tipo I) con uno stantuffo (clorobutile) e un foglio di gomma laminato (bromobutile) contenuto in una penna monouso multidose preriempita in polipropilene, poliossimetilene, policarbonato-acrilonitrile butadiene stirene e acrilonitrile butadiene stirene.

La penna preriempita è progettata per essere utilizzata con aghi monouso 30G, 31G e 32G di lunghezza fino a 8 mm.

Il corpo della penna è verde e l'etichetta della penna è rosa con un riquadro blu che evidenzia la concentrazione della formulazione. La confezione esterna è rosa con la concentrazione della formulazione indicata in un riquadro di colore blu.

Confezioni

Penna preriempita di Kyinsu contenente 300 unità di insulina icodec e 0,86 mg di semaglutide in 0,43 mL di soluzione

- 1 penna preriempita senza aghi.
- 1 penna preriempita con 6 aghi monouso NovoFine Plus.

Penna preriempita di Kyinsu contenente 700 unità di insulina icodec e 2 mg di semaglutide in 1 mL di soluzione

- 1 penna preriempita senza aghi.
- 1 penna preriempita con 9 aghi NovoFine Plus monouso.

Penna preriempita di Kyinsu contenente 1 050 unità di insulina icodec e 3 mg di semaglutide in 1,5 mL di soluzione

- 1 penna preriempita senza aghi.
- 1 penna preriempita con 9 aghi NovoFine Plus monouso.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni speciali per lo smaltimento e la manipolazione

Medicinale solo per uso da parte di una sola persona.

Kyinsu non deve essere utilizzato se la soluzione non appare limpida e incolore o quasi incolore.

Kyinsu non deve essere utilizzato se è stato congelato.

Prima di ogni iniezione è necessario applicare sempre un ago nuovo.

Gli aghi non devono essere riutilizzati. Gli aghi devono essere smaltiti immediatamente dopo l'uso.

In caso di ostruzione degli aghi, i pazienti devono seguire le indicazioni riportate nelle istruzioni per l'uso alla fine del foglio illustrativo.

Per istruzioni dettagliate per l'uso, consultare la fine del foglio illustrativo.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu/en>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEI PRINCIPI ATTIVI BIOLOGICI E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore dei principi attivi biologici

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire un materiale educativo prima di lanciare il prodotto mirato a tutti i pazienti che saranno trattati con Kyinsu. Il materiale educativo intende aumentare la consapevolezza e descrivere i punti di utilizzo chiave per ridurre al minimo il rischio di errori terapeutici dovuti a possibili confusioni, in particolare durante il passaggio da altri trattamenti iniettabili per il diabete a Kyinsu una volta a settimana negli adulti con diabete mellito di tipo 2.

Il materiale educativo contiene informazioni e istruzioni relative ai seguenti elementi chiave:

Per l'errore terapeutico durante il passaggio da altri trattamenti iniettabili per il diabete:

- Istruzioni che indicano che l'aggiustamento della dose di Kyinsu è diverso da altri trattamenti iniettabili per il diabete.
- Istruzioni per aderire rigorosamente al regime di dosaggio settimanale come prescritto dall'operatore sanitario.
- Istruzioni per controllare quante dosi unitarie sono state selezionate prima di iniettare la dose settimanale.
- Istruzioni per utilizzare sempre il contatore della dose e l'indicatore della dose per selezionare la dose. Non contare i clic della penna per selezionare la dose.

Per errori terapeutici dovuti a confusione:

- Istruzioni per controllare sempre l'etichetta del prodotto prima di ogni iniezione per evitare scambi accidentali tra Kyinsu e altri trattamenti iniettabili per il diabete.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare il contenuto finale del materiale educativo insieme a un piano di comunicazione, con l'Autorità Nazionale Competente in ogni Stato membro prima della distribuzione della guida educativa nello Stato membro.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Kyinsu (700 unità + 2 mg)/mL soluzione iniettabile in penna preriempita
insulina icodec/semaglutide

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPI ATTIVI

1 mL di soluzione contiene 700 unità di insulina icodec e 2 mg di semaglutide.

Ogni penna preriempita contiene 300 unità di insulina icodec e 0,86 mg di semaglutide in 0,43 mL di soluzione.

Ogni penna preriempita contiene 700 unità di insulina icodec e 2 mg di semaglutide in 1 mL di soluzione.

Ogni penna preriempita contiene 1 050 unità di insulina icodec e 3 mg di semaglutide in 1,5 mL di soluzione.

10 dosi unitarie contengono 10 unità di insulina icodec e 0,029 mg di semaglutide.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Zinco acetato, glicerolo, fenolo, metacresolo, cloruro di sodio, idrossido di sodio (per la regolazione del pH), acido cloridrico (per la regolazione del pH), acqua per preparazioni iniettabili. Per ulteriori informazioni vedere il foglio illustrativo.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile

FlexTouch

1 penna preriempita da 0,43 mL

1 penna preriempita da 0,43 mL con 6 aghi monouso

1 penna preriempita da 1 mL

1 penna preriempita da 1 mL con 9 aghi monouso

1 penna preriempita da 1,5 mL

1 penna preriempita da 1,5 mL con 9 aghi monouso

5. MODO E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
uso sottocutaneo

una volta alla settimana

La penna mostra le dosi unitarie.
Un incremento corrisponde a 10 dosi unitarie.

Aprire qui

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRE AVVERTENZE PARTICOLARI, SE NECESSARIO

Usare la soluzione solo se limpida, incolore o quasi incolore
Per l'uso da parte di una sola persona.
Usare un ago nuovo per ogni iniezione.
Gli aghi non sono inclusi

8. DATA DI SCADENZA

Scad./
Dopo la prima apertura: usare entro 6 settimane (penna preriempita da 0,43 mL)
Dopo la prima apertura: usare entro 8 settimane (penne preriempite da 1 mL e 1,5 mL)

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Non congelare.

Dopo la prima apertura:
Conservare a temperatura inferiore a 30 °C.
Può essere conservato in frigorifero (2 °C - 8 °C).
Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Smaltire l'ago in modo sicuro dopo ogni iniezione.

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

12. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/25/1992/001 1 penna preriempita da 0,43 mL senza aghi
EU/1/25/1992/002 1 penna preriempita da 0,43 mL con 6 aghi monouso
EU/1/25/1992/003 1 penna preriempita da 1 mL senza aghi
EU/1/25/1992/004 1 penna preriempita da 1 mL con 9 aghi monouso
EU/1/25/1992/005 penna preriempita da 1,5 mL senza aghi
EU/1/25/1992/006 1 penna preriempita da 1,5 mL con 9 aghi monouso

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Kyinsu

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DELLA PENNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA DI SOMMINISTRAZIONE

Kyinsu (700 unità + 2 mg)/mL soluzione iniettabile
insulina icodec/semaglutide
FlexTouch
s.c.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

uso sottocutaneo
una volta alla settimana

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

0,43 mL
1 mL
1,5 mL

6. ALTRO

Novo Nordisk A/S

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Kyinsu (700 unità + 2 mg)/mL soluzione iniettabile in penna preriempita insulina icodec + semaglutide

▼ Medicinale soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Kyinsu e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Kyinsu
3. Come usare Kyinsu
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Kyinsu
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Kyinsu e a cosa serve

Kyinsu è un medicinale per il diabete contenente due principi attivi:

- Insulina icodec: un'insulina sostitutiva che agisce allo stesso modo dell'insulina prodotta naturalmente, ma funziona per un periodo di tempo più lungo. Aiuta a controllare la quantità di zucchero nel sangue presente nell'organismo.
- Semaglutide: una sostanza che agisce come l'ormone GLP-1 nel corpo. Riduce il livello di zucchero nel sangue quando è troppo elevato.

Kyinsu è usato per controllare i livelli elevati di zucchero nel sangue negli adulti con diabete di tipo 2, quando non sono controllati con insulina basale o peptide glucagone-simile 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1). Kyinsu è utilizzato in associazione a dieta, esercizio fisico e medicinali orali (assunti per via orale) per il trattamento del diabete.

2. Cosa deve sapere prima di usare Kyinsu

Non usi Kyinsu

- se è allergico all'insulina icodec, a semaglutide o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere **prima di usare** Kyinsu se:

- ha il diabete di tipo 1 - una condizione in cui l'organismo non produce abbastanza insulina.
- ha la chetoacidosi diabetica, una complicanza del diabete che causa un eccesso di acido nel sangue.
- ha un basso livello di zucchero nel sangue. Questo può verificarsi quando la dose di Kyinsu è troppo alta, se salta un pasto o se ha svolto un'attività fisica intensa e non pianificata. Segua i

consigli riportati alla fine di questo foglio illustrativo sotto “Livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia)”.

- ha elevati livelli di zucchero nel sangue; segua i consigli riportati alla fine di questo foglio illustrativo sotto “Livello di zucchero nel sangue troppo elevato (iperglicemia)”.
- ha grave insufficienza cardiaca.
- sta assumendo pioglitazone. Quando il pioglitazone viene utilizzato insieme all’insulina, necessita di particolare attenzione; vedere “Altri medicinali e Kyinsu” di seguito.
- ha problemi agli occhi. Improvvisi miglioramenti nel controllo della glicemia possono portare a un peggioramento temporaneo della retinopatia oculare diabetica. Questa patologia oculare può causare perdita della vista e cecità nei soggetti diabetici. In caso di problemi agli occhi, consultare il medico.

Si assicuri di usare il medicinale giusto. Controlli sempre l’etichetta della penna prima di ogni iniezione per evitare confusioni tra Kyinsu e altri medicinali. Gli utenti non vedenti o che hanno problemi di vista devono chiedere aiuto a una persona con una buona vista che è stata formata all’uso della penna preimpostata.

Si rivolga al medico, al farmacista o all’infermiere **durante il trattamento** con Kyinsu se presenta:

- dolore grave e continuo nell’area dello stomaco. Questo potrebbe essere un segno di infiammazione del pancreas (pancreatite acuta);
- perdita di liquidi dal corpo (disidratazione), per es. in caso di vomito e diarrea. È importante bere molti liquidi, specialmente durante le prime settimane di trattamento con Kyinsu. Ciò è particolarmente importante se ha problemi renali;
- alterazioni cutanee in sede di iniezione. La sede di iniezione deve essere cambiata regolarmente per aiutare a prevenire alterazioni del tessuto adiposo sottocutaneo. Tali alterazioni includono ispessimento o assottigliamento della pelle o noduli sottocutanei. Kyinsu può non funzionare molto bene se si inietta in un’area con presenza di noduli (vedere paragrafo 3 “Come usare Kyinsu”). Contatti il medico se sta attualmente praticando l’iniezione in un’area con presenza di noduli prima di iniziare l’iniezione in un’area diversa. Il medico può consigliarle di controllare la glicemia più attentamente e regolare la dose di Kyinsu o di altri medicinali per il diabete.

Passaggio da altri medicinali iniettabili per il diabete

È importante verificare sempre di aver iniettato la dose prescritta quando si passa da un medicinale iniettabile per il diabete giornaliero o una volta alla settimana a Kyinsu una volta alla settimana. Seguire sempre le raccomandazioni del medico sulla quantità di medicinale da iniettare (vedere paragrafo 3). Consultare il medico, il farmacista o l’infermiere in caso di dubbi su come utilizzare Kyinsu.

Cibo o liquidi che entrano nei polmoni durante l’anestesia

Alcuni pazienti che assumono medicinali come semaglutide (uno dei principi attivi presenti in Kyinsu) hanno avuto problemi con il cibo o il liquido proveniente dallo stomaco che è entrato nei polmoni durante l’anestesia generale o la sedazione profonda. Informi il suo operatore sanitario che sta assumendo Kyinsu prima di sottoporsi a una procedura che richiede anestesia generale o sedazione profonda.

Anticorpi contro Kyinsu

Il trattamento con Kyinsu può indurre l’organismo a produrre anticorpi contro l’insulina o l’ormone GLP-1. Molto raramente, ciò può richiedere la modifica della dose di Kyinsu.

Bambini e adolescenti

Non somministri questo medicinale a bambini e adolescenti di età inferiore a 18 anni. Non esiste alcuna esperienza con l’uso di Kyinsu in questa fascia di età.

Altri medicinali e Kyinsu

Informi il medico, il farmacista o l’infermiere se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. Alcuni farmaci influiscono sul livello di zucchero nel sangue; ciò può significare che la dose di Kyinsu deve essere modificata.

Se utilizza un **trattamento con insulina basale o agonista del recettore del GLP-1**, parli con il medico riguardo a quando deve interrompere il trattamento con insulina basale e agonista del recettore del GLP-1 prima di iniziare ad assumere Kyinsu.

Di seguito sono elencati i medicinali più comuni che possono influire sul trattamento con Kyinsu.

Può aver bisogno di una dose inferiore di Kyinsu se assume:

- altri medicinali per il diabete (per bocca o iniezione)
- sulfamidici, per le infezioni batteriche
- steroidi anabolizzanti (come il testosterone)
- beta-bloccanti, per ipertensione arteriosa, cardiopatie o altre malattie. Questi medicinali possono rendere più difficile riconoscere i segnali d'allarme dell'ipoglicemia (vedere le informazioni nel riquadro alla fine di questo foglio illustrativo sotto Segni premonitori di un livello troppo basso di zuccheri nel sangue).
- acido acetilsalicilico e medicinali chiamati "salicilati", per il dolore e la febbre lieve
- inibitori delle monoamminossidasi, per la depressione o la malattia di Parkinson
- inibitori dell'enzima di conversione dell'angiotensina, per alcuni problemi cardiaci o ipertensione.

Questi medicinali possono causare un calo dei livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia) se utilizzati in associazione con Kyinsu.

Può aver bisogno di una dose più elevata di Kyinsu se assume:

- danazolo, medicinale che influenza l'ovulazione
- contraccettivi orali
- ormoni tiroidei, per problemi tiroidei
- ormone della crescita, per il deficit di ormone della crescita
- glucocorticoidi (come il cortisone) per l'infiammazione
- simpaticomimetici, come epinefrina (adrenalina), salbutamolo o terbutalina, per l'asma
- tiazidici, per l'ipertensione arteriosa o se l'organismo mantiene troppa acqua (ritenzione idrica)

Questi medicinali possono causare un aumento dei livelli di zucchero nel sangue (iperglicemia) se assunti insieme a Kyinsu.

Warfarin e altri **medicinali** simili assunti per via orale **per ridurre la coagulazione del sangue**.

Possono essere necessari frequenti esami del sangue per controllare la velocità di coagulazione del sangue.

Octreotide e **lanreotide**, per l'acromegalia, una malattia rara che comporta un eccesso di ormone della crescita. Possono aumentare o ridurre il livello di zucchero nel sangue.

Pioglitazone, un medicinale per il diabete somministrato per via orale per il diabete di tipo 2. Alcuni pazienti con diabete di tipo 2 di lunga durata, cardiopatia o precedente ictus hanno sviluppato insufficienza cardiaca, quando trattati con pioglitazone e insulina. Informi immediatamente il medico in caso di segni di insufficienza cardiaca, come respiro affannoso, stanchezza, ritenzione di liquidi, aumento di peso, gonfiore delle caviglie.

Kyinsu con alcol

Il livello di zucchero nel sangue può aumentare o diminuire se beve alcol. È necessario controllare il livello di zucchero nel sangue più spesso del solito quando si beve alcol.

Gravidanza e allattamento

Questo medicinale non deve essere usato durante la gravidanza, in quanto non è noto se abbia effetti sul nascituro. Pertanto, si raccomanda l'uso di metodi contraccettivi efficaci mentre si usa questo medicinale. Se desidera iniziare una gravidanza, parli con il medico di come cambiare il trattamento, in quanto deve interrompere l'assunzione di questo medicinale almeno 2 mesi prima.

Non è noto se questo medicinale sia escreto nel latte materno e il rischio per il bambino non può essere escluso. Pertanto, Kyinsu non è raccomandato durante l'allattamento. Il medico deciderà se lei deve interrompere il trattamento con questo medicinale o l'allattamento al seno.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' improbabile che Kyinsu influisca sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari, ma modifica i livelli di zucchero nel sangue. Un livello troppo basso o troppo elevato di zucchero nel sangue può alterare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Può anche ridurre la capacità di concentrazione o di reazione, il che può rappresentare un pericolo per lei o per gli altri. Si rivolga al medico o all'infermiere per indicazioni se:

- ha spesso un basso livello di zucchero nel sangue;
- ha difficoltà a riconoscere un basso livello di zucchero nel sangue.

Kyinsu contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come usare Kyinsu

Usi questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico, il farmacista o l'infermiere.

Kyinsu viene somministrato una **volta alla settimana**.

- Inietti Kyinsu lo stesso giorno della settimana. Per aiutarla a ricordare di iniettare questo medicinale solo una volta alla settimana, si consiglia di annotare il giorno della settimana scelto su un calendario.
- Può usare il medicinale in qualsiasi momento della giornata.

Quanto iniettare

Il suo medico deciderà insieme a lei:

- quanto Kyinsu le servirà ogni settimana;
- quando controllare il livello di zucchero nel sangue;
- quando è necessario modificare la dose; il medico può modificarla in base al livello di zucchero nel sangue;
- se il suo trattamento deve essere aggiustato quando utilizza altri medicinali.

La dose settimanale massima raccomandata è di 350 dosi unitarie.

Come viene somministrato Kyinsu

Kyinsu è una penna preriempita con dose selezionabile.

- Kyinsu viene somministrato tramite iniezione sottocutanea. Non iniettarlo in una vena o in un muscolo.
 - I punti migliori per l'iniezione sono la parte anteriore delle cosce, la parte superiore delle braccia o l'addome.
 - Cambiare ogni volta la zona in cui si esegue l'iniezione per ridurre il rischio di formazione di noduli e fossette sulla pelle (vedere paragrafi 2 e 4).
 - Utilizzare sempre un ago nuovo per ogni iniezione. Il riutilizzo degli aghi aumenta il rischio di ostruzione, con conseguente dosaggio impreciso. Smaltire l'ago in modo sicuro dopo ogni utilizzo.
 - Non utilizzare una siringa per rimuovere la soluzione dalla penna per evitare errori di dosaggio e potenziali sovradosaggi.
- Kyinsu viene somministrato come “dosi unitarie”. Il contatore della dose sulla penna mostra il numero di dosi unitarie.

- Le penne preriempite di Kyinsu possono fornire le seguenti dosi:
 - La penna preriempita da 0,43 mL può fornire da 10 a 300 dosi unitarie in una singola iniezione, in incrementi di 10 dosi unitarie.
 - La penna preriempita da 1 mL può fornire da 10 a 350 dosi unitarie in una singola iniezione, in incrementi di 10 dosi unitarie.
 - La penna preriempita da 1,5 mL può fornire da 10 a 350 dosi unitarie in una singola iniezione, in incrementi di 10 dosi unitarie.
- 10 dosi unitarie contengono 10 unità di insulina icodec e 0,029 mg di semaglutide.

Controlli sempre l'etichetta della penna prima di iniettare il medicinale per assicurarsi di usare la penna corretta.

Se è non vedente o ha difficoltà a leggere il contatore della dose sulla penna, non deve usare questa penna senza aiuto. Chieda aiuto a una persona con una buona vista che sia formata a usare la penna preriempita.

Prima di usare Kyinsu per la prima volta, il medico o l'infermiere le mostrerà come eseguire l'iniezione. Legga attentamente le "Istruzioni per l'uso" sull'altro lato di questo foglio illustrativo e usi la penna come descritto.

Non usi Kyinsu

- nelle pompe per infusione di insulina
- se la penna è danneggiata o non è stata conservata correttamente (vedere paragrafo 5)
- se vi sono particelle visibili; la soluzione deve essere limpida e incolore.

Se hai problemi renali o epatici

Può essere necessario controllare più spesso la glicemia. Consulti il medico in merito a eventuali modifiche del dosaggio.

Se usa più Kyinsu di quanto deve

Il livello di zucchero nel sangue può abbassarsi o lei può manifestare nausea o vomito. Se il livello di zucchero nel sangue si abbassa, consulti i consigli riportati alla fine di questo foglio illustrativo sotto "Livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia)".

Se dimentica di usare Kyinsu

- Se sono trascorsi 3 giorni o meno dall'iniezione di Kyinsu, effettui l'iniezione non appena se ne ricorda. Quindi, inietti la dose successiva il giorno dell'iniezione abituale.
- Se sono trascorsi più di 3 giorni dall'ultima volta che avresti dovuto iniettarti Kyinsu, inietta non appena te ne ricordi. Dovrebbe iniettarsi la dose successiva di Kyinsu una settimana dopo aver iniettato la dose dimenticata. Se desidera tornare al consueto giorno di iniezione, può farlo in accordo con il medico, prolungando l'intervallo tra le dosi successive.

Non usi una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Kyinsu

Non interrompa l'uso di Kyinsu senza il consenso del medico. Se smette di usare Kyinsu, i suoi livelli di zucchero nel sangue possono aumentare (iperglicemia) e può sviluppare chetoacidosi. Vedere i consigli nelle informazioni riportate alla fine di questo foglio illustrativo sotto – "Livello di zucchero nel sangue troppo elevato (iperglicemia)".

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Effetti indesiderati seri

- **Basso livello di zucchero nel sangue (ipoglicemia):** molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)
 - Basso livello di zucchero nel sangue può essere molto serio.
 - Se il livello di zucchero nel sangue si riduce troppo, può svenire.
 - Un livello di zucchero nel sangue seriamente ridotto può causare danni cerebrali e può essere potenzialmente letale.

Cerchi di aumentare immediatamente il suo livello di zucchero nel sangue se manifesta segni di basso livello di zucchero nel sangue (vedere il consiglio sotto “Livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia)” riportato alla fine di questo foglio illustrativo).
- **Danno alla retina degli occhi (complicanze della retinopatia diabetica), che può causare problemi alla vista:** comune (può interessare fino a 1 persona su 10)
Informi il medico se manifesta problemi agli occhi, come alterazioni della vista, durante il trattamento con questo medicinale.
- **Alterazioni cutanee nel punto di iniezione (lipodistrofia, amiloidosi cutanea):** raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)
Se si inietta questo medicinale troppo spesso nello stesso punto:
 - la pelle può assottigliarsi o ispessirsi;
 - noduli sotto la pelle possono anche essere causati dall’accumulo di una proteina chiamata amiloide.

Questo medicinale può non agire correttamente se si inietta in un’area con presenza di noduli, assottigliata o ispessita. Cambi la sede di iniezione a ogni iniezione per aiutare a prevenire tali alterazioni cutanee.
- **Reazioni allergiche gravi (reazioni anafilattiche):** raro (può interessare fino a 1 persona su 1 000)
Deve richiedere immediatamente assistenza medica e informare subito il medico se manifesta sintomi quali problemi respiratori, gonfiore di viso, labbra, lingua e/o gola con difficoltà nella deglutizione e battito cardiaco accelerato.

Altri effetti indesiderati

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10)

- sentirsi male (nausea)
- diarrea

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10)

- reazioni di ipersensibilità come eruzione cutanea o prurito
- riduzione dell’appetito
- mal di testa
- vertigini
- battito cardiaco accelerato
- vomito
- dolore all’addome
- gonfiore (distensione) dell’addome
- stipsi
- indigestione (dispepsia)
- infiammazione dello stomaco (gastrite)
- reflusso o bruciore di stomaco (“malattia da reflusso gastroesofageo”)
- eruttazione
- gas intestinali (flatulenza)

- stanchezza
- aumento degli enzimi pancreatici

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100)

- alterazione del gusto di cibo o bevande (disgeusia)
- infiammazione del pancreas (pancreatite acuta)
- ritardo nello svuotamento dello stomaco
- calcoli biliari (colilitiasi)
- reazioni in sede di iniezione
- gonfiore dovuto a ritenzione idrica, soprattutto di caviglie e piedi (edema periferico)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

- ostruzione intestinale
- gonfiore di viso, labbra, lingua e/o gola con difficoltà nella deglutizione (angioedema).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Kyinsu

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta della penna e sulla scatola, dopo "Scad.". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Prima della apertura

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare. Tenere lontano dall'elemento di congelamento.

Tenere il cappuccio sulla penna per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo la prima apertura o se trasportato come scorta

Può conservare la penna preriempita Kyinsu a temperatura ambiente (inferiore a 30 °C) o in frigorifero (2 °C - 8 °C) fino a:

- 6 settimane (penna preriempita da 0,43 mL)
o
- 8 settimane (penne preriempite da 1 mL e 1,5 mL).

Non usi questo medicinale se nota che la soluzione non è limpida e incolore o quasi incolore.

Non usi questo medicinale se è stato congelato.

Tenga sempre il cappuccio sulla penna quando non la usa per proteggere il medicinale dalla luce.

Questo medicinale deve essere usato da una sola persona.

Prima di ogni iniezione è necessario applicare sempre un ago nuovo.

Gli aghi non devono essere riutilizzati. Gli aghi devono essere smaltiti immediatamente dopo l'uso. In caso di ostruzione degli aghi, segua le indicazioni riportate nelle istruzioni per l'uso alla fine di questo foglio illustrativo.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Kyinsu

- I principi attivi sono insulina icodec e semaglutide. Ogni mL di soluzione contiene 700 unità di insulina icodec e 2 mg di semaglutide.
 - Kyinsu (700 unità + 2 mg)/mL (0,43 mL) contiene 300 unità di insulina icodec e 0,86 mg di semaglutide.
 - Kyinsu 700 unità + 2 mg)/mL (1 mL) contiene 700 unità di insulina icodec e 2 mg di semaglutide.
 - Kyinsu 700 unità + 2 mg)/mL (1,5 mL) contiene 1 050 unità di insulina icodec e 3 mg di semaglutide.
- Gli altri componenti sono acetato di zinco, glicerolo (E 422), fenolo, metacresolo, cloruro di sodio, idrossido di sodio (per la regolazione del pH) (E 524), acido cloridrico (per la regolazione del pH) (E 507) e acqua per preparazioni iniettabili (vedere paragrafo 2 “Kyinsu contiene sodio”).

Descrizione dell’aspetto di Kyinsu e contenuto della confezione

Kyinsu si presenta come una soluzione iniettabile limpida e incolore o quasi incolore in una penna preriempita.

La penna preriempita è progettata per essere utilizzata con aghi monouso da 30G, 31G e 32G fino a una lunghezza di 8 mm.

La confezione esterna è rosa con la concentrazione della formulazione indicata in un riquadro di colore blu. Il corpo della penna è verde, l’etichetta della penna è rosa con un riquadro blu che evidenzia la concentrazione della formulazione.

Confezioni

- Confezione da 1 penna preriempita da 0,43 mL (senza aghi).
- Confezione da 1 penna preriempita da 0,43 mL (con 6 aghi monouso NovoFine Plus).
- Confezione da 1 penna preriempita da 1 mL (senza aghi).
- Confezione da 1 penna preriempita da 1 mL (con 9 aghi monouso NovoFine Plus).
- Confezione da 1 penna preriempita da 1,5 mL (senza aghi).
- Confezione da 1 penna preriempita da 1,5 mL (con 9 aghi monouso NovoFine Plus).

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell’autorizzazione all’immissione in commercio e produttore

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsvaerd
Danimarca

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali, <https://www.ema.europa.eu>.

IPOGLICEMIA E IPERGLICEMIA

Effetti generali del trattamento del diabete

Livello di zucchero nel sangue troppo basso (ipoglicemia)

Ciò può verificarsi se:

- beve alcol
- usa troppo Kyinsu
- fa più attività fisica del solito
- mangia troppo poco o salta un pasto.

Segni premonitori di un livello troppo basso di zucchero nel sangue, che possono manifestarsi improvvisamente:

- mal di testa
- battito cardiaco accelerato
- sensazione di malessere o forte fame
- sudore freddo o pelle fredda e pallida
- cambiamenti della vista di breve durata
- tremore o sensazione di nervosismo o preoccupazione
- sensazione di stanchezza insolita, debolezza e sonnolenza
- eloquio disarticolato, sensazione di confusione, difficoltà di concentrazione.

Cosa fare se il livello di zucchero nel sangue è troppo basso:

- Mangi compresse di glucosio o un altro spuntino ad alto contenuto di zuccheri, come dolci, biscotti o succo di frutta (porti sempre con sé le compresse di glucosio o uno spuntino ad alto contenuto di zuccheri, nel caso in cui sia necessario farlo).
- Misuri il livello di zucchero nel sangue, se possibile, e si riposi. Può essere necessario misurare il livello di zucchero nel sangue più di una volta. Questo perché il miglioramento del livello di zucchero nel sangue può non verificarsi immediatamente.
- Quindi, attenda fino a quando non sono scomparsi i segni di un livello troppo basso di zucchero nel sangue o quando il livello di zucchero nel sangue si è stabilizzato. A questo punto, continui con l'insulina come di consueto.

Cosa devono fare gli altri se lei sviene

Dica a tutti coloro con cui trascorre del tempo che soffre di diabete. Dica loro cosa potrebbe succedere se il livello di zucchero nel sangue si abbassa troppo, incluso il rischio di svenimento.

Faccia sapere loro che, in caso di svenimento, devono:

- girarla su un fianco
- richiedere immediatamente assistenza medica
- **non** darle cibo o bevande perché può soffocare

Può riprendersi più rapidamente dallo svenimento con la somministrazione di glucagone, che può essere somministrato solo da qualcuno che sa come usarlo.

- Se le viene somministrato glucagone, avrà bisogno di zucchero o di uno spuntino zuccherato non appena si riprende.
- Se non risponde al glucagone, dovrà essere trattato/a in ospedale.

Se l'ipoglicemia grave non viene trattata nel tempo, può causare danni cerebrali, che possono essere di breve o lunga durata. Può persino causare il decesso.

Si rivolga al medico se:

- il livello di zucchero nel sangue è diventato così basso da farla svenire
- ha usato glucagone
- recentemente ha avuto alcuni episodi di livello di zucchero nel sangue troppo basso

Può essere necessario modificare la somministrazione delle iniezioni di Kyinsu, l'alimentazione o l'esercizio fisico.

Livello di zucchero nel sangue troppo elevato (iperglicemia)

Ciò può verificarsi se:

- beve alcol
- contrae un'infezione o la febbre
- non ha usato abbastanza Kyinsu
- mangia di più o fa meno attività fisica del solito
- continua a usare meno Kyinsu di quanto serve
- dimentica di usare Kyinsu o smette di usare Kyinsu senza parlarne con il medico

Segni premonitori di iperglicemia che normalmente compaiono in modo graduale:

- sensazione di sete
- pelle arrossata o secca
- perdita dell'appetito
- sensazione di sonnolenza o stanchezza
- minzione più frequente
- bocca secca o alito fruttato (acetone)
- sensazione di malessere o malessere (nausea o vomito)

Questi possono essere segni di una patologia molto seria chiamata chetoacidosi. Si tratta di un accumulo di acido nel sangue perché l'organismo sta scomponendo i grassi invece dello zucchero. Se non trattata, potrebbe portare al coma diabetico e infine al decesso.

Cosa fare in caso di iperglicemia:

- misuri il livello di zucchero nel sangue
- faccia un'analisi delle urine o del sangue per verificare la presenza di chetoni
- richieda immediatamente assistenza medica

Istruzioni per l'uso

Prima di iniziare a usare l'ago e la penna Kyinsu, **legga sempre attentamente queste istruzioni** e si rivolga al medico, all'infermiere o al farmacista per sapere come iniettare Kyinsu correttamente.

Kyinsu è una penna monouso preriempita contenente una soluzione iniettabile di insulina icodec e semaglutide **(700 unità + 2 mg)/mL**.

Kyinsu viene somministrato come “**dosi unitarie**”.

La penna eroga dosi in incrementi di 10 dosi unitarie.

In una singola iniezione, la penna preriempita può somministrare dosi:

- da 10 dosi unitarie pari a 10 unità di insulina icodec + 0,029 mg di semaglutide
- fino a 350 dosi unitarie pari a 350 unità di insulina icodec + 1 mg di semaglutide

Non esegua alcuna conversione della sua dose. Le dosi unitarie sono uguali al numero indicato sul contatore della dose.

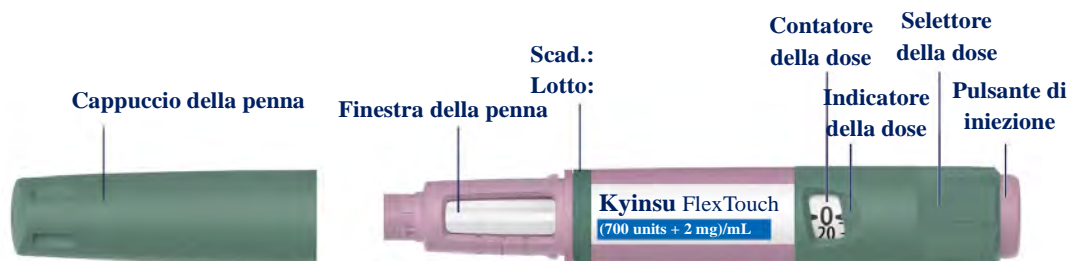
Inizi sempre controllando l'etichetta della penna per assicurarsi che contenga Kyinsu (700 unità + 2 mg)/mL.

La penna è progettata per essere utilizzata con aghi monouso 30G, 31G e 32G di lunghezza fino a 8 mm.

Iniezione una volta alla settimana

Penna Kyinsu

Nota: la penna può essere diversa dall'esempio mostrato nelle immagini. Queste istruzioni si applicano a tutte le penne Kyinsu.



Informazioni sugli aghi

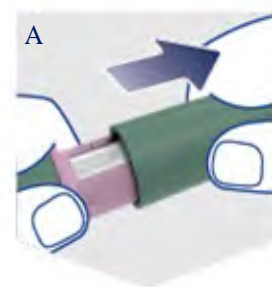
Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione. Controlli il flusso come descritto nella “Fase 2” e usi un ago nuovo per ogni iniezione. Rimuova sempre l'ago dopo ogni uso.

Ago NovoFine Plus (esempio)

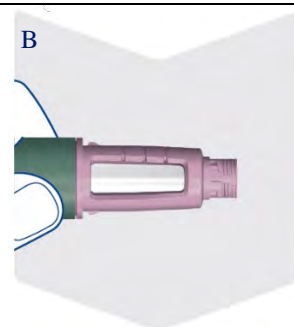





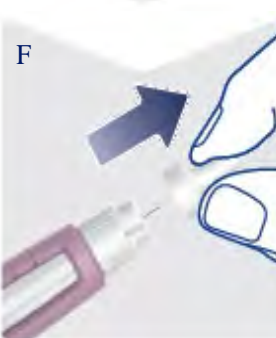
Fase 1 Preparare la penna con un ago nuovo

- Controlli il nome e la concentrazione sull'etichetta della penna per assicurarsi che la penna contenga Kyinsu (700 unità + 2 mg)/mL.
- Tolga il cappuccio dalla penna. Vedere Figura A.

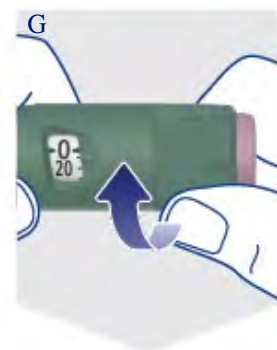


- Controlli sempre che la soluzione nella penna sia limpida e incolore o quasi incolore.
- Guardi attraverso la finestra della penna. Se la soluzione appare torbida o contiene particelle, non utilizzi la penna. Vedere Figura B.



<ul style="list-style-type: none"> • Usi sempre un ago nuovo per ogni iniezione. • Controlli che la linguetta di carta e il cappuccio esterno dell'ago non siano danneggiati. Se nota danni, ciò potrebbe compromettere la sterilità. Getti via l'ago e ne usi uno nuovo. • Prenda un ago nuovo e strappi la linguetta di carta. • Non colleghi un ago nuovo alla penna fino a quando non è pronto/a per eseguire l'iniezione. Vedere Figura C. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Spinga l'ago direttamente sulla penna. Lo ruoti finché non è ben stretto. Vedere Figura D. 	
<ul style="list-style-type: none"> • L'ago è coperto da due capsule di chiusura. È necessario rimuovere entrambe le capsule di chiusura. Se dimentica di rimuovere entrambe le capsule di chiusura, non inietterà alcun medicinale. • Estragga il cappuccio esterno dell'ago e la conservi per un momento successivo. Dovrà rimuovere l'ago dalla penna in modo sicuro dopo l'iniezione. Vedere Figura E. • Estragga il cappuccio interno dell'ago e la getti via. Vedere Figura F. • Sulla punta dell'ago può comparire una goccia di soluzione. Ciò è normale, ma è necessario comunque controllare il flusso della soluzione prima di ogni iniezione. Vedere "Fase 2". • Non usi mai un ago piegato o danneggiato. 	 
Fase 2 Controllare il flusso prima di ogni iniezione	

- **Controlli sempre il flusso prima di ogni iniezione.** Questo aiuta ad assicurare la somministrazione dell'intera dose di Kyinsu.
- Ruoti il selettore della dose in senso orario fino a vedere il primo segno (**10 dosi unitarie**) sul contatore della dose. Vedere Figura G.


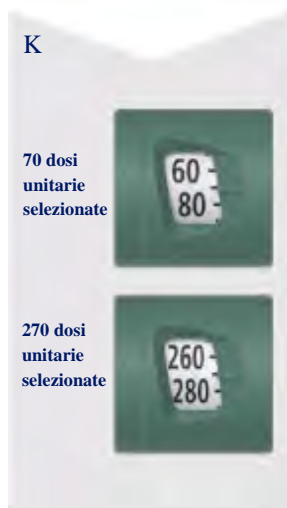






- Si assicuri che il segno corrisponda all'indicatore della dose. Vedere Figura H.






- Tenga la penna con l'ago rivolto verso l'alto.
- **Prema e tenga premuto il pulsante di somministrazione fino a quando il contatore della dose non mostra -0-.** Lo -0- deve allinearsi con l'indicatore della dose.
- **Sulla punta dell'ago deve comparire una goccia di soluzione.** Questa goccia indica che la penna è pronta per l'uso. Vedere Figura I.
- **Se non compare una goccia, controlli nuovamente il flusso.** Ciò deve essere fatto solo sei volte in totale.
- **Se non vi è ancora alcuna goccia,** l'ago potrebbe essere bloccato. Cambi l'ago come descritto nella **“Fase 5”** e nella **“Fase 1”**.
- Controlli nuovamente il flusso.
- **Non usi la penna** se ancora non compare una goccia di soluzione.



Fase 3 Impostazione della dose	
<ul style="list-style-type: none"> Controlli che l'indicatore della dose sia impostato su -0-. Vedere Figura J. Ruoti il selettore della dose per selezionare la dose prevista indicata dall'infermiere o dal medico. Il contatore della dose mostra la dose selezionata nelle dosi unitarie. I numeri indicati sul contatore della dose la guideranno verso la sua dose. 	 <p>Figura J: Contatore della dose impostato su -0-.</p>
<ul style="list-style-type: none"> La penna eroga dosi in incrementi di 10 dosi unitarie, il che significa che la dose può essere aumentata di 10 dosi unitarie alla volta. Può sentire un "clic" ogni volta che ruota il selettore della dose. Non imposti la dose contando il numero di clic udibili. Se seleziona una dose errata, può ruotare il selettore della dose in avanti o indietro fino alla dose corretta. 	
<ul style="list-style-type: none"> Quando la dose è allineata con l'indicatore della dose, ha selezionato la sua dose. Si assicuri di selezionare la dose prevista. Le immagini mostrano esempi di come scegliere correttamente la dose. Vedere Figura K. Se il contatore della dose si ferma prima che lei raggiunga la dose prescritta durante la selezione, consulti la sezione "Ha una quantità sufficiente di medicinale?" sotto queste istruzioni. 	 <p>Figura K: Esempi di selezione della dose.</p> <p>70 dosi unitarie selezionate</p> <p>270 dosi unitarie selezionate</p>
Scegliere la sede di iniezione <ul style="list-style-type: none"> Scelga una sede di iniezione sull'addome (per mantenere una distanza di 5 cm dall'ombelico), sulla parte superiore delle gambe o sulla parte superiore delle braccia. Può iniettarsi nella stessa area del corpo ogni settimana, ma si assicuri che non sia nello stesso punto utilizzato per l'ultima iniezione. 	 <p>Diagramma del corpo umano con le sedi di iniezione indicate:</p> <ul style="list-style-type: none"> Parte superiore delle braccia Addome Parte superiore delle gambe
Fase 4 Iniettare la dose	
<ul style="list-style-type: none"> Inserisca completamente l'ago nella pelle. Vedere Figura L. Si assicuri di vedere il contatore della dose. Non copra il contatore della dose e non lo tocchi con le dita, altrimenti l'iniezione potrebbe bloccarsi. 	

	
<ul style="list-style-type: none"> • Prema e tenga premuto il pulsante di somministrazione fino a quando il contatore della dose non mostra -0- . • Continui a premere il pulsante di somministrazione con l'ago inserito nella pelle e conti lentamente fino a 6. Lo -0- deve allinearsi con l'indicatore della dose. Vedere Figura M. Quando il contatore della dose torna a -0- si può sentire un clic. 	
<ul style="list-style-type: none"> • Rimuova l'ago dalla pelle, quindi rilasci il pulsante di somministrazione. Vedere Figura N. • Se l'ago viene rimosso prima, dalla punta dell'ago potrebbe uscire un flusso di soluzione e la dose completa non verrà somministrata. • Se compare del sangue nella sede di iniezione, prema leggermente sull'area per arrestare il sanguinamento. • Dopo l'iniezione, può vedere una goccia di soluzione sulla punta dell'ago. Ciò è normale e non influisce sulla sua dose. 	

Fase 5 Dopo l'iniezione

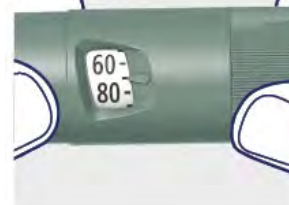
<ul style="list-style-type: none"> • Inserisca con cautela la punta dell'ago nel cappuccio esterno dell'ago su una superficie piana senza toccare l'ago o il cappuccio esterno dell'ago. Vedere Figura O. • Una volta coperto l'ago, prema con cautela il cappuccio esterno dell'ago. La mancata copertura dell'ago con il cappuccio esterno potrebbe causare lesioni da puntura. 	<p>O</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • Sviti l'ago e lo smaltisca con attenzione come indicato dal medico, dall'infermiere, dal farmacista o dalle autorità locali. Vedere Figura P. • Non cerchi mai di rimettere il cappuccio interno dell'ago sull'ago. Può pungersi con l'ago. • Rimuova e smaltisca sempre l'ago immediatamente dopo ogni iniezione per evitare ostruzione di aghi, contaminazione, infezione e somministrazione imprecisa. • Non conservi mai la penna con l'ago inserito. 	<p>P</p> 
<ul style="list-style-type: none"> • Dopo ogni uso, metta il cappuccio sulla penna per proteggere la soluzione dalla luce. Vedere Figura Q. • Quando la penna è vuota, la smaltisca senza ago come indicato dal medico, dall'infermiere, dal farmacista o dalle autorità locali. • Il foglio illustrativo e la confezione vuota possono essere smaltiti nei rifiuti domestici. 	<p>Q</p> 
<p>Ha una quantità sufficiente di medicinale?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se il contatore della dose si arresta prima che lei raggiunga la dose prescritta durante la selezione, il medicinale non è sufficiente per una dose completa. Il numero indicato sul 	

contatore della dose è la quantità di medicinale rimasta nella penna.

- **Se necessita di una quantità di medicinale superiore a quella rimasta nella penna**, può suddividere la dose in due penne. In tal caso, si assicuri di eseguire il calcolo correttamente. In caso di dubbi, smaltisca la penna usata e assuma l'intera dose con una nuova penna.
- **Se fraziona la dose in modo errato, inietterà una quantità insufficiente o eccessiva di medicinale, il che può portare a livelli di zucchero nel sangue troppo alti o troppo bassi.**

Esempio:

Sono necessarie
100 dosi unitarie,
il contatore della
dose si arresta a
70 dosi unitarie.



Informazioni importanti

- **Gli aghi sono solo monouso. Non riutilizzi mai gli aghi**, in quanto ciò può causare ostruzione di aghi, contaminazione, infezione, perdita di medicinale e somministrazione imprecisa.
- **Tratti la penna con cura. Una manipolazione poco attenta o un uso improprio possono causare una somministrazione imprecisa che può portare a livelli di zucchero nel sangue troppo alti o troppo bassi.**
- **Gli assistenti devono prestare molta attenzione quando maneggiano gli aghi per evitare lesioni accidentali da puntura dell'ago e infezioni.**
- **Non usi questa penna senza aiuto se è non vedente o ha problemi di vista e non può seguire queste istruzioni.** Chieda aiuto a una persona con una buona vista che è formata a usare la penna Kyinsu.
- **Tenga sempre la penna e gli aghi fuori dalla vista e dalla portata degli altri, specialmente dei bambini.**
- **Inietti Kyinsu una volta alla settimana. Se non usa Kyinsu come prescritto, questo può portare a livelli di zucchero nel sangue troppo alti o troppo bassi.**
- **Se usa più di un tipo di medicinale iniettabile, è molto importante controllare il nome e la concentrazione dell'etichetta della penna prima dell'uso.**
- **Non condivida mai la penna e gli aghi con altre persone.**

Cura della penna

- **Non congeli Kyinsu. Non usi Kyinsu se è stato congelato. Smaltisca la penna.**
- **Non faccia cadere la penna né la faccia urtare contro superfici dure.**
- **Eviti di esporre Kyinsu alla luce solare diretta.**
- **Tenga Kyinsu lontano da fonti di calore, da microonde e dalla luce.**
- **Non cerchi di riparare o smontare la penna.**
- **Non esponga la penna a polvere, sporcizia o liquidi.**
- **Non lavi, immerga o lubrifichi la penna.** Può essere pulita con un detergente delicato su un panno inumidito.
- **Consulti il retro di questo foglio illustrativo per leggere le condizioni di conservazione della penna.**