

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kyinsu (700 vienības + 2 mg)/ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

1 ml šķīduma satur 700 vienības ikodeka insulīna (*insulinum icodecum*)* un 2 mg semaglutīda (*semaglutidum*)*.

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 300 vienības ikodeka insulīna un 0,86 mg semaglutīda 0,43 ml šķīduma.

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 700 vienības ikodeka insulīna un 2 mg semaglutīda 1 ml šķīduma.

Katra pildspalvveida pilnšļirce satur 1 050 vienības ikodeka insulīna un 3 mg semaglutīda 1,5 ml šķīduma.

10 devu soļi satur 10 vienības ikodeka insulīna un 0,029 mg semaglutīda.

* Iegūts no *Saccharomyces cerevisiae* ar rekombinantas DNS tehnoloģijas palīdzību.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (*FlexTouch*).

Dzidrs, bezkrāsains vai gandrīz bezkrāsains izotonisks šķīdums ar pH aptuveni 7,4.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Kyinsu ir paredzēts nepietiekami kontrolēta 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai pieaugušajiem, kuri lieto bazālo insulīnu vai glikagonam līdzīga peptīda-1 (GLP-1) receptoru agonistus, kā papildinājums diētai un fiziskām aktivitātēm papildus iekšķīgi lietojamām zālēm diabēta ārstēšanai.

Pētījuma rezultātus attiecībā uz kombinācijām, ietekmi uz glikēmijas kontroli un pētītajām populācijām skatīt 4.4., 4.5. un 5.1. apakšpunktā.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Kyinsu tiek ievadīts subkutāni vienu reizi nedēļā.

Kyinsu ir paredzēts lietot tajā pašā nedēļas dienā. Kyinsu var ievadīt jebkurā diennakts laikā.

Kyinsu ievada kā devu soļus.

Desmit (10) devu soļi satur 10 vienības ikodeka insulīna un 0,029 mg semaglutīda.

Devu skaitītājs uz pildspalvveida šļirces parāda devu soļu skaitu.

Maksimālā ieteicamā nedēļas deva ir 350 devu soļi, t. i., 350 vienības ikodeka insulīna un 1 mg semaglutīda.

Kyinsu jālieto atbilstoši katra pacienta individuālajām vajadzībām. Glikēmijas kontroli ieteicams optimizēt, pielāgojot devu, pamatojoties uz pašuzraudzītu glikozes koncentrāciju plazmā tukšā dūšā.

Kyinsu ilgā eliminācijas pusperioda dēļ devas pielāgošana nav ieteicama akūtas slimības laikā, kā arī tad, ja pacienti veic īslaicīgas izmaiņas fizisko aktivitāšu līmenī vai ierastajā uzturā. Šādās situācijās pacienti jāinstruē konsultēties ar savu veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu papildu norādījumus par citiem piemērojamiem pielāgojumiem, piemēram, glikozes uzņemšanu vai izmaiņām citās glikozes līmeni pazeminošās zālēs.

Kyinsu lietošanas uzsākšana

Ārstēšana ar bazālo insulīnu vai GLP-1 receptoru agonistu jāpārtrauc pirms Kyinsu lietošanas uzsākšanas. Ieteicamā Kyinsu sākuma deva ir 40 devu soļi (40 vienības ikodeka insulīna un 0,114 mg semaglutīda), kam seko individuālas devas pielāgošana reizi nedēļā. Pārejas laikā un turpmākajās nedēļās ieteicams bieži kontrolēt glikozes līmeni.

Pievienojot Kyinsu ārstēšanai ar sulfonilurīnvielas atvasinājumiem, jāapsver sulfonilurīnvielas atvasinājumu lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana.

Pāreja no ikdienas bazālā insulīna vai ikdienas GLP-1 receptoru agonista

Pārejot no ikdienas bazālā insulīna vai ikdienas GLP-1 receptoru agonista, ārstēšana ar Kyinsu jāuzsāk nākamajā dienā pēc pēdējās ievadītās iepriekšējā ikdienas režīma devas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pārejot no ikdienas bazālā insulīna uz Kyinsu, var apsvērt citu zāļu diabēta ārstēšanai pielāgošanu. Rūpīgi jāuzrauga glikozes koncentrācija asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pāreja no vienreiz nedēļā lietojama bazālā insulīna

Nav pieredzes par pāreju no vienreiz nedēļā lietojama bazālā insulīna uz Kyinsu lietošanu. Pārejot no vienreiz nedēļā lietojama bazālā insulīna, ārstēšanas ar Kyinsu uzsākšanas laiks jānosaka, pamatojoties uz pacienta glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā vienu nedēļu pēc pēdējās vienreiz nedēļā lietojamā bazālā insulīna ievadītās devas.

Pāreja no vienreiz nedēļā lietojama GLP-1 receptoru agonista

Pārejot no vienreiz nedēļā lietojamā GLP-1 receptoru agonista, ārstēšana ar Kyinsu jāsāk vienu nedēļu pēc iepriekšējās vienreiz nedēļā lietojamā GLP-1 receptoru agonista terapijas pēdējās ievadītās devas.

Devas titrēšana

Kyinsu jālieto atbilstoši katra pacienta individuālajām vajadzībām.

Glikēmijas kontroli ieteicams optimizēt, pielāgojot devu, reizi nedēļā, pamatojoties uz glikozes līmeni plazmā tukšā dūšā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas pielāgošana jāveic, pamatojoties uz pašuzraudzītu glikozes koncentrāciju tukšā dūšā titrēšanas dienā un divās iepriekšējās dienās.

Izlaista deva

Ja deva tiek izlaista, tā jāievada pēc iespējas ātrāk. Vēl 3 dienu laikā pēc izlaistās devas pacients var atsākt sākotnējo devu ievadīšanas grafiku reizi nedēļā.

Ja ir pagājušas vairāk nekā 3 dienas, izlaistā deva ir jāievada pēc iespējas ātrāk. Devu ievadīšanas grafiks reizi nedēļā pēc tam tiks mainīts uz nedēļas dienu, kurā tika ievadīta izlaistā deva. Ja sākotnējā

reizi nedēļā ievadīšanas diena ir jā saglabā, laiku starp turpmākām devām var secīgi pagarināt, lai beigās iegūtu to pašu ievadīšanas dienu.

Īpašas populācijas

Gados vecāki cilvēki

Gados vecākiem pacientiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar nieru darbības traucējumiem ieteicams biežāk uzraudzīt glikozes līmeni.

Kyinsu nav ieteicams lietot pacientiem ar terminālu nieru slimību, jo dati par semaglutīda monokomponentu ir ierobežoti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ieteicams biežāk uzraudzīt glikozes līmeni.

Pieredze par Kyinsu lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežota. Ārstējot šos pacientus ar Kyinsu, jāievēro piesardzība.

Pediatriskā populācija

Kyinsu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Tikai subkutānai lietošanai.

Kyinsu nedrīkst ievadīt intravenozi, jo tas var izraisīt smagu hipoglikēmiju.

Kyinsu nedrīkst ievadīt intramuskulāri, jo tas var mainīt uzsūkšanos.

Kyinsu nedrīkst lietot insulīna infūzijas sūkņos.

Kyinsu nedrīkst ievilkt no pildspalvveida pilnšļirces kārtidža šļircē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kyinsu ievada subkutāni injekcijas veidā augšstilbā, augšdelmā vai vēdera sienā. Injekcijas vietas vienmēr jāmaina tajā pašā apvidū, lai mazinātu lipodistrofijas un ādas amiloidozes risku (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem jānorāda vienmēr lietot jaunu adatu. Pildspalvveida pilnšļirces adatu atkārtota lietošana palielina adatu nosprostošanās risku, kas var izraisīt nepietiekamu devas ievadīšanu. Ja adatas ir nosprostojušās, pacientiem jāievēro lietošanas norādījumos sniegtās norādes lietošanas instrukcijas beigās (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Kyinsu ir pieejams pildspalvveida pilnšļircē.

Devu skaitītājs parāda injicējamo Kyinsu devu soļu skaitu.

Devas pārreķināšana nav nepieciešama.

Kyinsu pildspalvveida pilnšļirces var nodrošināt šādas devas:

- pildspalvveida pilnšļirce ar 0,43 ml tilpumu nodrošina 10–300 devu soļus vienā injekcijā ar 10 devu soļiem;
- pildspalvveida pilnšļirce ar 1 ml tilpumu nodrošina 10–350 devu soļus vienā injekcijā ar 10 devu soļiem;
- pildspalvveida pilnšļirce ar 1,5 ml tilpumu nodrošina 10–350 devu soļus vienā injekcijā ar 10 devu soļiem.

Sīkāku informāciju pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvajām vielām vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

Vispārīgi

Kyinsu nedrīkst lietot pacientiem ar 1. tipa cukura diabētu vai diabētiskās ketoacidozes ārstēšanai.

Nav terapeitiskās pieredzes par pacientiem ar IV funkcionālās klases sastrēguma sirds mazspēju pēc Ņujorkas Sirds asociācijas (*New York Heart Association* jeb NYHA) klasifikācijas.

Hipoglikēmija

Hipoglikēmija var rasties, ja Kyinsu deva ir lielāka nekā nepieciešams (skatīt 4.5., 4.8. un 4.9. apakšpunktu).

Maltītes trūkums vai neplānota, smaga fiziskā slodze var izraisīt hipoglikēmijas risku.

Smaga hipoglikēmija var izraisīt bezsamaņu un/vai krampjus, kā arī var izraisīt īslaicīgus vai pastāvīgus smadzeņu darbības traucējumus vai pat nāvi.

Hipoglikēmijas simptomi parasti rodas pēkšņi. Tie var būt auksti sviedri, vēsa, bāla āda, nogurums, nervozitāte vai trīce, trauksme, neparasts nogurums vai vājums, apjukums, grūtības koncentrēties, miegainība, pārmērīgs izsalkums, redzes izmaiņas, galvassāpes, slikta dūša un sirdsklauves.

Pacientiem, kuru glikozes līmeņa asinīs kontrole ir ievērojami uzlabojusies (piemēram, pastiprinot ārstēšanu), var rasties izmaiņas parastajos hipoglikēmijas brīdinājuma simptomos, un viņi attiecīgi jāinformē. Pacientiem ar ilgstošu cukura diabētu parastie hipoglikēmijas brīdinājuma simptomi var izzust.

Faktori, kas palielina jutību pret hipoglikēmiju, prasa īpaši rūpīgu uzraudzību. Tie ietver fiziskās aktivitātes izmaiņas, diētas izmaiņas vai izlaistas maltītes, alkohola lietošanu, vienlaicīgu ārstēšanu ar dažām citām zālēm (skatīt 4.5. apakšpunktu), slimību, paaugstinātu jutību pret insulīnu (piemēram, novēršot stresa faktorus vai mainot ķermeņa masu), izmaiņas injekcijas zonā un noteiktus nekompensētus endokrīnās sistēmas traucējumus.

Bazālo insulīnu ilgstošā iedarbība var aizkavēt atveseļošanos no hipoglikēmijas. Pēc hipoglikēmijas epizodes sākuma pacientam ieteicams rūpīgi mērīt glikozes līmeni asinīs līdz atveseļošanās brīdim.

Kuņģa un zarnu trakta nevēlamās blakusparādības

GLP-1 receptoru agonistu, piemēram, semaglutīda, kas ir Kyinsu monokomponents, lietošana var būt saistīta ar kuņģa un zarnu trakta blakusparādībām (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tas jāņem vērā, ārstējot pacientus ar nieru darbības traucējumiem, jo slikta dūša, vemšana un caureja var izraisīt dehidratāciju, kas var izraisīt nieru darbības pasliktināšanos. Pacienti jāinformē par iespējamo dehidratācijas risku saistībā ar kuņģa un zarnu trakta blakusparādībām un jāveic piesardzības pasākumi, lai izvairītos no šķidruma zuduma.

Aspirācija saistībā ar vispārējo anestēziju vai dziļu sedāciju

Ir ziņots par plaušu aspirācijas gadījumiem pacientiem, kuri saņem GLP-1 receptoru agonistus un kuriem veic vispārējo anestēziju vai dziļu sedāciju. Tāpēc pirms procedūru veikšanas ar vispārējo anestēziju vai dziļu sedāciju jāņem vērā lielāks kuņģa satura atlikuma risks, ko izraisa aizkavēta kuņģa iztukšošana (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Hiperglikēmija

Hiperglikēmijas notikumu biežums, lietojot Kyinsu, bija lielāks nekā, lietojot glargīna insulīnu kombinācijā ar asparta insulīnu (attiecīgi 4,1 %, salīdzinot ar 1,2 %) un, lietojot ikodeka insulīnu (attiecīgi 4,2 %, salīdzinot ar 2,6 %). Lietojot Kyinsu, lielākā daļa hiperglikēmijas gadījumu tika ziņoti pirmo 12 ārstēšanas nedēļu laikā. Pacienti, kuri iepriekš tika ārstēti ar lielākām pirmspētījuma bazālā insulīna devām (≥ 40 V) un kuriem bija augstāks sākumstāvokļa glikozētā hemoglobīna A_{1c} (HbA_{1c}) līmenis ($\geq 8,5$ %), glikozes koncentrācijas palielinājums plazmā tukšā dūšā pirmajās divās nedēļās pēc Kyinsu lietošanas uzsākšanas bija līdz 3 mmol/l, pēc tam šīs vērtības sāka samazināties, atgriežoties sākumstāvokļa līmenī 7.-9. nedēļā un sasniedzot glikēmijas mērķi ($< 7,2$ mmol/l) 14.-17. nedēļā. Ārstēšanas uzsākšanas laikā rūpīgi jāuzrauga pacienta glikozes līmenis asinīs. Sākotnējā glikozes līmeņa paaugstināšanās plazmā tukšā dūšā izzudis pēc nepārtrauktas titrēšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Neatbilstošas zāļu diabēta ārstēšanai devas un/vai lietošanas pārtraukšana var izraisīt hiperglikēmiju un, iespējams, diabētisko ketoacidozi. Turklāt vienlaicīga slimība, īpaši infekcijas, var izraisīt hiperglikēmiju un tādējādi palielināt nepieciešamību pēc diabēta ārstēšanas.

Parasti pirmie hiperglikēmijas simptomi pakāpeniski attīstās dažu stundu vai dienu laikā. Tie ietver slāpes, biežāku urinēšanu, sliktu dūšu, vemšanu, miegainību, pietvīkušu, sausu ādu, sausu muti, apetītes zudumu, kā arī acetona smaku elpā. Neārstēta hiperglikēmija galu galā var izraisīt diabētisko ketoacidozi, kas ir potenciāli letāla. Smagas hiperglikēmijas gadījumā jāapsver ātras darbības insulīna ievadīšana.

Akūts pankreatīts

Lietojot GLP-1 receptoru agonistus, tostarp semaglutīdu, ir novērots akūts pankreatīts (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jāinformē par akūta pankreatīta raksturīgajiem simptomiem. Ja ir aizdomas par pankreatītu, Kyinsu lietošana jāpārtrauc; ja apstiprināts, Kyinsu lietošanu nedrīkst atsākt. Ārstējot pacientus ar pankreatītu anamnēzē, jāievēro piesardzība.

Diabētiskā retinopātija

Pacienti ar diabētisku retinopātiju, kas tiek ārstēta ar insulīnu un semaglutīdu, iepriekš ir novērots paaugstināts diabētiskās retinopātijas komplikāciju risks. Tādēļ pacienti ar diabētisko retinopātiju anamnēzē rūpīgi jāuzrauga un jāārstē saskaņā ar klīniskajām vadlīnijām. Strauja glikozes kontroles uzlabošanās ir saistīta ar pārejošu diabētiskās retinopātijas pasliktināšanos (skatīt 4.8. apakšpunktu), bet citus mehānismus nevar izslēgt. Nav pieredzes ar Kyinsu pacientiem ar nekontrolētu un potenciāli nestabilu diabētisku retinopātiju vai makulopātiju, un tādēļ šiem pacientiem Kyinsu nav ieteicams.

Par pacientiem bez diabētiskās retinopātijas sākumstāvoklī skatīt 4.8. apakšpunktā.

Paaugstinātas jutības reakcijas

Tūlītēja tipa alerģiskas reakcijas pret ikodeka insulīna vai semaglutīdu var būt potenciāli dzīvībai bīstamas.

Kyinsu klīniskajos pētījumos pacientiem, kas ārstēti ar Kyinsu, ziņots par paaugstinātas jutības reakcijām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lipodistrofija un ādas amiloidoze (reakcijas injekcijas vietā)

Pacientiem jānorāda veikt nepārtrauktu injekcijas vietas rotāciju, lai mazinātu lipodistrofijas un ādas amiloidozes attīstības risku (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pēc insulīna injekcijām injekcijas vietās, kurās ir šīs nevēlamās blakusparādības, pastāv potenciāls aizkavētas insulīna uzsūkšanās un glikēmijas kontroles pasliktināšanās risks. Ir ziņots, ka pēkšņas izmaiņas injekcijas vietā uz neskarto vietu izraisa hipoglikēmiju. Pēc injekcijas vietas maiņas no skartās vietas uz neskarto vietu ieteicams kontrolēt glikozes līmeni asinīs, un var apsvērt zāļu diabēta ārstēšanai devas pielāgošanu.

Pioglitazona un insulīna zāļu kombinācija

Lietojot pioglitazonu kombinācijā ar insulīnu, ir ziņots par sirds mazspējas gadījumiem, īpaši pacientiem ar sastrēguma sirds mazspējas attīstības riska faktoriem. Tas jāpatur prātā, ja tiek apsvērta ārstēšana ar pioglitazonu un Kyinsu kombināciju. Ja tiek izmantota kombinācija, pacientiem jānovēro sastrēguma sirds mazspējas, ķermeņa masas pieauguma un tūskas pazīmes un simptomi. Pioglitazona lietošana jāpārtrauc, ja rodas kardiālo simptomu pasliktināšanās.

Izvairīšanās no zāļu lietošanas kļūdām

Pacienti ir jāinformē, ka pirms katras injekcijas vienmēr jāpārbauda pildspalvveida pilnšļircs etiķete, lai izvairītos no nejaušas Kyinsu un citu injicējamu diabēta zāļu sajaukšanas.

Pacientiem vizuāli jāpārbauda iestatīto devu soli pildspalvveida pilnšļircs devu skaitītājā. Pacientiem, kuri ir neredzīgi vai kuriem ir slikta redze, ir jānorāda vienmēr saņemt palīdzību no citas personas, kurai ir laba redze un kura ir apmācīta pildspalvveida pilnšļircs lietošanā.

Lai izvairītos no devu lietošanas kļūdām un iespējamās pārdozēšanas, pacienti un veselības aprūpes speciālisti nekad nedrīkst lietot šļirci zāļu paņemšanai no pildspalvveida pilnšļircs kārtidža.

Ja adatas ir nosprostojušās, pacientiem jāievēro lietošanas norādījumos sniegtās norādes lietošanas instrukcijas beigās.

Pāreja no citām injicējamām zālēm diabēta ārstēšanai uz vienreiz nedēļā lietojamu Kyinsu

Pārejot no citām injicējamām zālēm diabēta ārstēšanai, zāļu lietošanas kļūdas var rasties, piemēram, pārdozēšanas vai devu lietošanas kļūdu veidā. Šīs kļūdas var izraisīt hipoglikēmijas, hiperglikēmijas vai kuņģa un zarnu trakta blakusparādības. Pacientiem, kuri pāriet no ikdienas vai citām vienreiz nedēļā injicējamām zālēm diabēta ārstēšanai, ir jānorāda pārbaudīt, vai viņi reizi nedēļā injicē pareizo parakstīto devu. Pacientiem, kuri nav pārliecināti par pareizo devu, ir jānorāda konsultēties ar savu veselības aprūpes speciālistu, lai saņemtu papildu norādījumus.

Imūngenitāte

Kyinsu ievadīšana var izraisīt antivielu veidošanos pret ikodeka insulīnu un/vai semaglutīdu. Retos gadījumos šādu antivielu klātbūtnes gadījumā var būt nepieciešama Kyinsu devas pielāgošana, lai koriģētu hiperglikēmijas vai hipoglikēmijas tendenci (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Nātrija saturs

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Klīniskie pētījumi par iespējamo zāļu, uztura vai alkohola mijiedarbību ar Kyinsu nav veikti. Mijiedarbība ar citām zālēm, kas noteikta, lietojot ikodeka insulīna un semaglutīda monokomponentus, ir aprakstīta tālāk.

Ikodeka insulīns

Ir zināms, ka vairākas zāles mijiedarbojas ar glikozes metabolismu.

Vielas, kuras var samazināt nepieciešamību pēc insulīna

Zāles diabēta ārstēšanai, GLP-1 receptoru agonisti, sulfonilurīnvielas atvasinājumi, monoamīnoksidāzes inhibitori (MAO-inhibitori), bēta blokatori, angiotensīnu konvertējošā enzīma (AKE) inhibitori, salicilāti, anaboliskie steroīdi un sulfonamīdi.

Vielas, kuras var palielināt nepieciešamību pēc insulīna

Iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi, tiazīdi, glikokortikoīdi, vairogdziedzera hormoni, simptomimētiskie līdzekļi, augšanas hormons un danazols.

Oktreotīds/lanreotīds var vai nu palielināt, vai samazināt nepieciešamību pēc insulīna.

Alkohols var pastiprināt vai samazināt insulīna hipoglikēmisko iedarbību.

Bēta blokatori var maskēt hipoglikēmijas simptomus.

Semaglutīds

Semaglutīds var aizkavēt kuņģa iztukšošanos un potenciāli ietekmēt vienlaikus iekšķīgi lietojamo zāļu uzsūkšanos. Semaglutīda iespējamā ietekme uz vienlaikus iekšķīgi lietojamo zāļu uzsūkšanos tika pētīta līdzsvara stāvokļa koncentrācijā, lietojot 1 mg semaglutīda .

Pamatojoties uz novērtētajām zālēm (varfarīnu vai citus kumarīna atvasinājumus, paracetamolu, iekšķīgi lietojamus kontracepcijas līdzekļus, atorvastatīnu, digoksīnu un metformīnu), klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība ar semaglutīdu netika novērota. Tādēļ, lietojot šīs zāles vienlaikus ar semaglutīdu, devas pielāgošana nav nepieciešama.

- Varfarīns un citi kumarīna atvasinājumi: uzsākot ārstēšanu ar semaglutīdu pacientiem, kuri lieto varfarīnu vai citus kumarīna atvasinājumus, ieteicams bieži uzraudzīt starptautisko normalizēto attiecību (*international normalised ratio* jeb INR). Semaglutīds nemainīja R- un S-varfarīna kopējo iedarbību vai C_{max} pēc vienreizējas varfarīna devas (25 mg) un varfarīna farmakodinamiskā iedarbība, kas novērtēta, izmantojot starptautisko normalizēto attiecību (INR), klīniski nozīmīgā veidā netika ietekmēta. Tomēr vienlaikus lietojot acēnkumarolu un semaglutīdu, ir ziņots par INR samazināšanās gadījumiem.
- Paracetamols: semaglutīds aizkavē kuņģa iztukšošanās ātrumu, kā novērtēts, nosakot paracetamola farmakokinētiku standartizētas ēdienreizes testa laikā. Pēc vienlaicīgas 1 mg semaglutīda lietošanas paracetamola $AUC_{0-60min}$ un C_{max} samazinājās attiecīgi par 27 % un 23 %. Kopējā paracetamola iedarbība (AUC_{0-5h}) netika ietekmēta. Lietojot semaglutīdu, klīniski nozīmīga ietekme uz paracetamolu netika novērota. Lietojot kopā ar semaglutīdu, paracetamola devas pielāgošana nav nepieciešama.
- Iekšķīgi lietojamie kontracepcijas līdzekļi: nav paredzams, ka semaglutīds samazinās iekšķīgi lietojamo kontracepcijas līdzekļu efektivitāti, jo semaglutīds nemainīja etinilestradiola un levonorgestrela kopējo iedarbību klīniski nozīmīgā līmenī, lietojot iekšķīgi lietojamās kontracepcijas kombinētās zāles (0,03 mg etinilestradiola/0,15 mg levonorgestrela) vienlaikus ar semaglutīdu. Etinilestradiola iedarbība netika ietekmēta; levonorgestrela iedarbībai līdzsvara stāvokļa koncentrācijā tika novērots 20 % palielinājums. C_{max} netika ietekmēts nevienam no savienojumiem.

- Atorvastatīns: semaglutīds nemainīja atorvastatīna kopējo iedarbību pēc vienreizējas atorvastatīna (40 mg) devas ievadīšanas. Atorvastatīna $C_{\max}$ samazinājās par 38 %. Tika novērtēts, ka tas nav klīniski nozīmīgi.
- Digoksīns: semaglutīds nemainīja digoksīna kopējo iedarbību vai $C_{\max}$ pēc vienreizējas digoksīna devas (0,5 mg).
- Metformīns: semaglutīds nemainīja metformīna kopējo iedarbību vai $C_{\max}$ pēc 500 mg devas divreiz dienā 3,5 dienu laikā.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Dati par Kyinsu ietekmi uz fertilitāti, grūtniecību un barošanu ar krūti nav pieejami. Tālāk ir norādīti brīdinājumi un piesardzības pasākumi, kas noteikti monokomponentiem.

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas ar Kyinsu laikā un līdz 2 mēnešiem pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība

Nav klīniskas pieredzes par ikodeka insulīna lietošanu grūtniecēm. Reprodukcijas pētījumos ar dzīvniekiem ar ikodeka insulīnu nav atklāta nekāda ietekme uz embriotoksicitāti un teratogenitāti.

Dati par semaglutīda lietošanu grūtniecēm ir ierobežoti. Reprodukcijas pētījumos ar dzīvniekiem ar semaglutīdu ir pierādīta reproduktīvā toksicitāte (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Tāpēc, ņemot vērā atrades dzīvniekiem par semaglutīda lietošanu un ierobežotu klīnisko pieredzi, Kyinsu nevajadzētu lietot grūtniecības laikā.

Ja paciente plāno grūtniecību vai iestājas grūtniecība, Kyinsu lietošana jāpārtrauc. Kyinsu lietošana jāpārtrauc vismaz 2 mēnešus pirms plānotās grūtniecības ilgā eliminācijas pusperioda dēļ (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ikodeka insulīns izdalās cilvēka pienā. Pieejamie farmakodinamiskie/toksikoloģiskie dati žurkām liecina par ikodeka insulīna izdalīšanos pienā. Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem.

Laktējošām žurkām semaglutīds izdalījās pienā. Nevar izslēgt risku ar krūti barotam bērnam.

Tāpēc, ņemot vērā atradi par monokomponentiem laktējošām žurkām, Kyinsu nav ieteicams barošanas ar krūti laikā.

Fertilitāte

Ikodeka insulīna ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav zināma. Reproductivitātes pētījumi ar dzīvniekiem ar ikodeka insulīnu nav atklājuši nekādu nevēlamu ietekmi uz fertilitāti.

Semaglutīda ietekme uz fertilitāti cilvēkiem nav zināma. Semaglutīds neietekmēja fertilitāti žurku tēviņiem. Žurku mātītēm, lietojot devas, kas saistītas ar mātītes ķermeņa masas zudumu, tika novērota estrālā cikla ilguma palielināšanās un neliela ovulāciju skaita samazināšanās (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kyinsu neietekmē vai nenožīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

Hipoglikēmijas, hiperglikēmijas vai, piemēram, redzes traucējumu rezultātā var pasliktināties pacienta spēja koncentrēties un reaģēt. Tas var radīt risku situācijās, kad šīs spējas ir īpaši svarīgas (piemēram, transportlīdzekļa vadīšana vai mehānismu apkalpošana).

Pacienti jāiesaka ievērot piesardzības pasākumus, lai izvairītos no hipoglikēmijas transportlīdzekļa vadīšanas laikā. Tas ir īpaši svarīgi tiem, kuriem ir samazināta vai zudusi spēja sajūst hipoglikēmijas brīdinājuma pazīmes vai kuriem bieži ir hipoglikēmijas epizodes. Šādos apstākļos jāapsver transportlīdzekļa vadīšanas lietderība.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Kopumā ikodeka insulīna/semaglutīda drošuma profils atbilda monokomponentu drošuma profilam. Visbiežāk ziņotās nevēlamās blakusparādības ārstēšanas ar ikodeka insulīnu/semaglutīdu laikā ir hipoglikēmija un kuņģa un zarnu trakta traucējumi, tostarp 20,1% gadījumos slikta dūša un 13,8% gadījumos caureja (skatīt apakšpunktu "Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts").

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Ikodeka insulīna/semaglutīda klīniskās izstrādes programmā bija iekļauti 1 325 ar ikodeka insulīnu/semaglutīdu ārstēti pacienti no 3.a fāzes klīniskajiem pētījumiem, kur katrs no tiem ilga 52 nedēļas.

Nevēlamās blakusparādības, kuras saistītas ar ikodeka insulīnu/semaglutīdu, kas iegūtas klīniskajos pētījumos, ir norādītas tālāk esošajā tabulā. Nevēlamās blakusparādības ir kodētas atbilstoši vēlamajiem jēdzieniem (*preferred term*, PT) saskaņā ar MedDRA orgānu sistēmu klasifikāciju (*system organ class*, SOC) un tiek uzrādītas pēc biežuma, pamatojoties uz 3.a fāzes klīniskajiem pētījumiem. Nevēlamo blakusparādību biežums ir izteikts šādās kategorijās: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

1. tabula. Nevēlamās blakusparādības

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība ¹		Anafilaktiska reakcija ⁷	
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Hipoglikēmija	Samazināta ēstgriba			
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes Reibonis	Disgeizija		
Acu bojājumi		Diabētiskās retinopātijas komplikācijas ²			
Sirds funkcijas traucējumi		Palielināts sirdsdarbības ātrums ³			

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināms
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi	Slikta dūša Caureja	Vemšana Sāpes vēderā ⁴ Vēdera uzpūšanās Aizcietējums Dispepsija Gastrīts Gastroezofageālā atvēršanas slimība (GERD) Eruktācija Meteorisms	Akūts pankreatīts Aizkavēta kuņģa iztukšošana ⁷		Zarnu nosprostojums ⁸
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi			Žultsakmeņu slimība		
Ādas un zemādas audu bojājumi				Lipodistrofija Ādas amiloidoze	Angioedēma ⁸
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		Nogurums	Reakcija injekcijas vietā ⁵ Perifēriska tūska ⁶		
Izmeklējumi		Paaugstināts lipāzes līmenis ⁷ Paaugstināts amilāzes līmenis ⁷			

¹ Grupēts jēdziens, kas ietver nevēlamas blakusparādības, kuras saistītas ar paaugstinātas jutības reakcijām, piemēram, izsitumiem.

² Grupēts jēdziens, kas ietver nevēlamas blakusparādības, kuras saistītas ar diabētisku retinopātiju.

³ Grupēts jēdziens, kas ietver nevēlamas blakusparādības, kuras saistītas ar sirdsdarbības ātruma palielināšanos.

⁴ Grupēts jēdziens, kas ietver nevēlamas blakusparādības, kuras saistītas ar sāpēm vēderā.

⁵ Grupēts jēdziens, kas ietver nevēlamas blakusparādības, kuras saistītas ar reakcijām injekcijas vietā.

⁶ Grupēts jēdziens, kas ietver nevēlamas blakusparādības, kuras saistītas ar perifēro tūska.

⁷ Nevēlamās blakusparādības, kuras novērotas 3.a fāzes pētījumos ar monoterapiju ar subkutāni ievadītu semaglutīdu.

⁸ No pēcreģistrācijas nevēlamo blakusparādību ziņojumiem par monoterapiju ar subkutāni ievadītu semaglutīdu.

Atsevišķu nevēlamu blakusparādību apraksts

Hipoglikēmija

3.a fāzes klīniskajos pētījumos ar ikodeka insulīnu/semaglutīdu smaga hipoglikēmija tika definēta kā hipoglikēmija, kas saistīta ar smagiem kognitīviem traucējumiem, kuriem nepieciešama ārēja palīdzība atveseļošanās nolūkā, un klīniski nozīmīga hipoglikēmija tika definēta kā glikozes līmeņa asinīs vērtība plazmā zem 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri iepriekš tika ārstēti ar bazālo insulīnu, to pacientu īpatsvars, kuri ziņoja par smagām vai klīniski nozīmīgām hipoglikēmijas epizodēm, bija 7,1 % salīdzinājumā ar 20,8 % (ikodeka insulīns/semaglutīds salīdzinājumā ar ikodeka insulīnu) un 10,0 % salīdzinājumā ar 58,5 % (ikodeka insulīns/semaglutīds salīdzinājumā ar bazālā-bolus insulīna režīmu). Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri iepriekš ārstēti ar GLP-1 receptoru agonistiem, to pacientu īpatsvars,

kuri ziņo par smagām vai klīniski nozīmīgām hipoglikēmijas epizodēm, bija 3,5 % salīdzinājumā ar 3,8 % (ikodeka insulīns/semaglutīds salīdzinājumā ar subkutāni ievadītu semaglutīdu).

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri iepriekš tika ārstēti ar bazālo insulīnu, aprēķinātais smagu vai klīniski nozīmīgu hipoglikēmijas epizožu biežums iedarbības pacientgados (*patient years of exposure*, PYE) bija 0,153 salīdzinājumā ar 0,68 (ikodeka insulīns/semaglutīds salīdzinājumā ar ikodeka insulīnu) un 0,257 salīdzinājumā ar 2,18 (ikodeka insulīns/semaglutīds salīdzinājumā ar bazālā-bolus insulīna režīmu). Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri iepriekš tika ārstēti ar GLP-1 receptoru agonistiem, aprēķinātais smagu vai klīniski nozīmīgu hipoglikēmijas epizožu biežums iedarbības pacientgados (PYE) bija 0,04 salīdzinājumā ar 0,033 (ikodeka insulīns/semaglutīds salīdzinājumā ar subkutāni ievadītu semaglutīdu).

Nevēlamās kuņģa un zarnu trakta blakusparādības

3.a fāzes klīniskajos pētījumos slikta dūša radās 20,1 %, caureja 13,8 %, vemšana 9,1 % pacientu, kuri tika ārstēti ar ikodeka insulīnu/semaglutīdu.

Pacientiem, kuri iepriekš tika ārstēti ar GLP-1 receptoru agonistiem, to pacientu īpatsvars, kuri ziņoja par sliktu dūšu, bija 11,7 %, lietojot ikodeka insulīnu/semaglutīdu, salīdzinot ar 11,5 %, lietojot subkutāni ievadītu semaglutīdu, caureja bija 11,1 %, salīdzinot ar 12,4 %, un vemšana bija attiecīgi 5,3 %, salīdzinot ar 6,5 %. Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri iepriekš tika ārstēti ar bazālo insulīnu, to pacientu īpatsvars, kuri ziņoja par sliktu dūšu, lietojot ikodeka insulīnu/semaglutīdu, bija 23,8 %, salīdzinot ar 3,9 %, lietojot ikodeka insulīnu, caureja bija 15,8 %, salīdzinot ar 7,3 %, un vemšana bija attiecīgi 10,6 %, salīdzinot ar 2,6 %. To pacientu īpatsvars, kuri ziņoja par sliktu dūšu, bija 21,8 %, lietojot ikodeka insulīnu/semaglutīdu, salīdzinot ar 2,4 %, lietojot bazālā-bolus insulīna režīmu, caureja bija 12,6 %, salīdzinot ar 5,5 %, un vemšana bija attiecīgi 10,0 %, salīdzinot ar 2,7 %.

Lielākā daļa notikumu bija viegli vai vidēji smagi, vidējais ilgums bija 2-4 dienas, un laika gaitā ziņojumi par notikumiem samazinājās. Nevēlamās blakusparādības izraisīja ārstēšanas pilnīgu pārtraukšanu 2,5 %, lietošanas pārtraukšanu uz laiku 1,7 % un devas samazināšanu 4,2 % pacientu.

Diabētiskās retinopātijas komplikācijas

2 gadus ilgā klīniskajā pētījumā ar subkutāni ievadītu semaglutīdu novēroja 3 297 pacientus ar 2. tipa cukura diabētu, kuri pakļauti paaugstinātam kardiovaskulāro slimību riskam, ilgi slimo ar cukura diabētu un kuriem ir slikti kontrolēti glikozes līmenis asinīs. Šajā pētījumā ziņotie diabētiskās retinopātijas komplikāciju notikumi vairāk radās ar semaglutīdu (3%) ārstētiem pacientiem nekā placebo grupā (1,8%). To novēroja ar insulīnu ārstētiem pacientiem ar jau zināmu diabētisko retinopātiju. Ārstēšanas rezultātu atšķirība tika novērota agrīni un pastāvēja visā pētījuma laikā.

3.a fāzes ikodeka insulīna/semaglutīda pētījumos ar 52 nedēļu ārstēšanas ilgumu, kurā piedalījās 2 637 pacienti ar ilgstošu 2. tipa cukura diabētu, blakusparādības, kas saistītas ar diabētisko retinopātiju tika ziņotas 9,3 % dalībnieku, kuri ārstēti ar ikodeka insulīnu/semaglutīdu, un 8,1 % dalībnieku, kuri ārstēti ar salīdzinājuma zālēm. Pacientiem bez diabētiskās retinopātijas sākumstāvoklī diabētiskās retinopātijas notikumi 52. nedēļā tika novēroti 5,2% ikodeka insulīna/semaglutīda grupā un 3,8% salīdzinājuma zāļu grupā. Lielākā daļa notikumu bija viegli vai vidēji smagi bez pazīmēm/simptomiem, tika konstatēti acu izmeklējumā pētījuma beigās.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Injekcijas vietā var rasties lipodistrofija (tostarp lipohipertrofija, lipoatrofija) un ādas amiloidoze, kas var aizkavēt lokālo insulīna uzsūkšanos. Pastāvīga injekcijas vietas maiņa noteiktā injicēšanas apvidū var palīdzēt samazināt vai novērst šādu reakciju rašanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Palielināts sirdsdarbības ātrums

Lietojot GLP-1 receptoru agonistus, ir novērots palielināts sirdsdarbības ātrums. Divos no 3.a fāzes pētījumiem populācijā, kas iepriekš nebija lietojusi semaglutīdu, aprēķinātās vidējās pulsa izmaiņas, lietojot ikodeka insulīnu/semaglutīdu, bija attiecīgi 1,59 sitieni minūtē, salīdzinot ar -0,12 sitieniem minūtē (ikodeka insulīns/semaglutīds salīdzinājumā ar ikodeka insulīnu) un 1,11 sitieni minūtē, salīdzinot ar 0,67 sitieniem minūtē (ikodeka insulīns/semaglutīds salīdzinājumā ar bazālā bolusa insulīna režīmu). 3.a fāzes pētījumā, kurā ikodeka insulīns/semaglutīds tika salīdzināts ar semaglutīdu, tika konstatētas aprēķinātās vidējās izmaiņas pulsā -1,11 sitieni minūtē ikodeka insulīna/semaglutīda un -0,40 sitieni minūtē semaglutīda gadījumā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Hipoglikēmija un kuņģa un zarnu trakta blakusparādības var attīstīties, ja pacientam tiek ievadītas vairākas Kyinsu devas nekā nepieciešams.

Hipoglikēmija var attīstīties secīgos posmos:

- vieglas hipoglikēmijas epizodes var ārstēt, iekšķīgi lietojot glikozi vai citus cukuru saturošus produktus. Tāpēc pacientam ieteicams vienmēr nēsāt līdzī cukuru saturošus produktus;
- smagas hipoglikēmijas epizodes, kurās pacients nespēj sevi ārstēt, var ārstēt ar glikagonu, ko intramuskulāri, subkutāni vai intranazāli ievada apmācīta persona, vai ar glikozi, ko intravenozi ievada veselības aprūpes speciālists. Glikoze jāievada intravenozi, ja 10 līdz 15 minūšu laikā pacients nereaģē uz glikagonu. Atgūstot samaņu, pacientam ieteicams iekšķīgi lietot ogļhidrātus, lai novērstu recidīvu.

Kuņģa un zarnu trakta blakusparādību gadījumā jāuzsāk atbilstoša ārstēšana atbilstoši pacienta klīniskajām pazīmēm un simptomiem. Var būt nepieciešams ilgstoši novērot un ārstēt kuņģa un zarnu trakta simptomus, ņemot vērā semaglutīda aptuveni 1 nedēļu ilgo eliminācijas pusperiodu.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: zāles diabēta ārstēšanai, ilgstošas darbības insulīni un to analogi injekcijām,
ATĶ kods: A10AE57

Darbības mehānisms

Ikodeka insulīns/semaglutīds apvieno divas aktīvās vielas ar savstarpēji papildinošiem darbības mehānismiem, lai uzlabotu glikēmijas kontroli: ikodeka insulīnu, bazālā insulīna analogu, un semaglutīdu, GLP-1 receptoru agonistu.

Ikodeka insulīns

Ikodeka insulīna lēno un stabilo glikozes līmeni pazeminošo iedarbību nosaka tā saistīšanās ar albumīnu, kā arī samazinātā piesaistīšanās pie insulīna receptora un samazinātais klīrenss. Ikodeka insulīna pagarinātais eliminācijas pusperiods atspoguļo asinsritē un intersticiālajā telpā radušos

ikodeka insulīna depo, no kura ikodeka insulīns lēni un pastāvīgi izdalās un specifiski saistās ar insulīna receptoru. Kad ikodeka insulīns saistās ar cilvēka insulīna receptoru, tam ir tāda pati farmakoloģiskā iedarbība kā cilvēka insulīnam.

Insulīna, tostarp ikodeka insulīna, pamatdarbība ir glikozes metabolisma regulēšana. Insulīns un tā analogi pazemina glikozes līmeni asinīs, aktivējot specifiskus insulīna receptorus, lai stimulētu glikozes uzņemšanu perifērajos audos, īpaši skeleta muskuļos un taukaudos, kā arī kavētu glikozes veidošanos aknās. Insulīns arī inhibē lipolīzi un proteolīzi un uzlabo olbaltumvielu sintēzi.

Semaglutīds

Semaglutīds ir GLP-1 analogs ar 94 % sekvenču līdzību cilvēka GLP-1. Semaglutīds darbojas kā GLP-1 receptoru agonists, kas selektīvi saistās ar GLP-1 receptoru, kas ir dabiskā GLP-1 mērķis, un aktivē to.

GLP-1 ir fizioloģisks hormons, kam ir vairākas darbības glikozes un apetītes regulēšanā, kā arī sirds un asinsvadu sistēmā. Glikozes un apetītes ietekme tiek īpaši mediēta caur GLP-1 receptoriem aizkuņģa dziedzērī un smadzenēs.

Semaglutīds samazina glikozes līmeni asinīs no glikozes atkarīgā veidā, stimulējot insulīna sekrēciju un samazinot glikagona sekrēciju, ja glikozes līmenis asinīs ir augsts. Glikozes līmeņa pazemināšanās asinīs mehānisms ietver arī nelielu kuņģa iztukšošanās aizkavēšanos agrīnā pēdēšanas fāzē. Hipoglikēmijas laikā semaglutīds samazina insulīna sekrēciju un neietekmē glikagona sekrēciju.

Semaglutīds samazina ķermeņa masu un ķermeņa tauku masu, samazinot uzņemtās enerģijas daudzumu, kas ietver vispārēju samazinātu apetīti. Turklāt semaglutīds mazina vēlmi pēc pārtikas produktiem ar augstu tauku saturu.

GLP-1 receptori tiek ekspresēti arī sirdī, asinsvados, imūnsistēmas audos un nierēs. Semaglutīda darbības mehānisms, visticamāk, ir daudzfaktoru. Netiešo ietekmi norāda semaglutīda labvēlīgā ietekme uz plazmas lipīdiem, pazemināts sistoliskais asinsspiediens un samazināts iekaisums klīniskajos pētījumos, bet, visticamāk, ir iesaistīta arī tieša ietekme. Pētījumos ar dzīvniekiem semaglutīds kavē aterosklerozes attīstību, novēršot aterosklerotiskās pangas progresēšanu un mazinot iekaisumu pangā.

Klīniskie dati parādīja, ka semaglutīds samazināja albuminūriju pacientiem ar nieru slimību.

Farmakodinamiskā iedarbība

Ikodeka insulīns/semaglutīds

Ikodeka insulīna un semaglutīda kombinācijas ietekme uz ikodeka insulīna/semaglutīda farmakodinamiku nav pētīta klīniskā farmakoloģijas pētījumā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Ikodeka insulīna/semaglutīda drošums un efektivitāte tika novērtēta trīs starptautiskos, randomizētos, aktīvi kontrolētos, paralēlu grupu 3. fāzes klīniskajos pētījumos. Trīs klīniskajos pētījumos (COMBINE 1–3) galvenais mērķis bija glikēmijas kontroles novērtējums, ko mērīja ar HbA_{1c} izmaiņām no sākumstāvokļa līdz 52. nedēļai. Šie pētījumi tika veikti ar dažādām pacientu populācijām ar 2. tipa cukura diabētu, ko definēja saskaņā ar viņu iepriekšējo diabēta ārstēšanas terapiju. Salīdzinājuma ārstēšana sastāvēja no vienreiz nedēļā lietojama ikodeka insulīna (COMBINE 1), subkutāni lietojama semaglutīda 1 mg (COMBINE 2) un bazālā-bolus režīma, kas sastāvēja no glargīna insulīna 100 vienības/ml un asparta insulīna (COMBINE 3).

Visos 3. a fāzes klīniskajos pētījumos ikodeka insulīna/semaglutīda sākuma deva bija 40 devu soļi (atbilst 40 ikodeka insulīna vienībām un 0,114 mg semaglutīda), un devas titrēja reizi nedēļā ar +/- 10 devu soļiem, ievērojot titrēšanas režīmu (skatīt 2. tabulu).

2. tabula. Ikodeka insulīna/semaglutīda titrēšanas režīms pētījumos COMBINE 1-3

Glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā			Devas pielāgošana
Izmantojamā vērtība	mmol/l	mg/dl	Devu soli
Zemākais glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā	< 4,4	< 80	-10
Vidējais glikozes līmenis plazmā tukšā dūšā	4,4–7,2	80–130	0
	> 7,2	> 130	+10

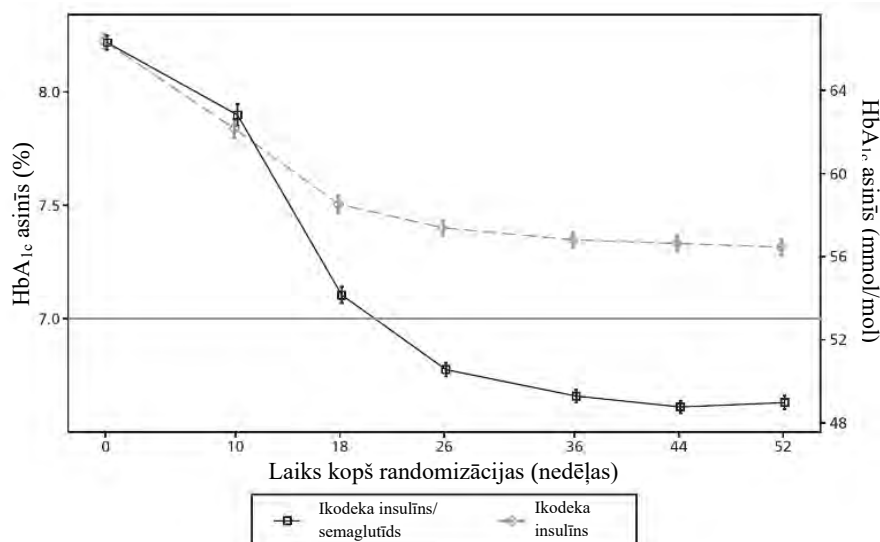
3. fāzes klīniskajos pētījumos devas pielāgošana balstījās uz trīs pirmsbrokastu pašuzraudzītas glikozes koncentrācijas plazmā (*self-measured plasma glucose*, SMPG) vidējās vērtības, kas tika mērītas titrēšanas dienā un divās iepriekšējās dienās.

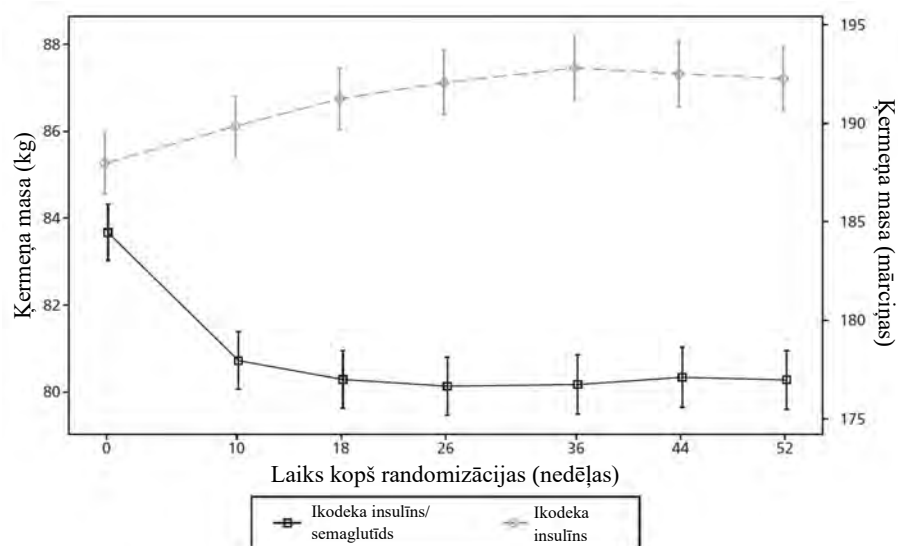
3. fāzes klīniskie pētījumi ar 2. tipa cukura diabēta pacientiem ļāva saglabāt pašreizējo neinsulīna terapiju diabēta ārstēšanai tādā pašā devas līmenī, izņemot glinīdus, sulfonilurīnvielas atvasinājumus un dipeptidilpeptidāzes 4 (DPP-4) inhibitorus, kuru lietošana tika pārtraukta.

Pāreja no bazālā insulīna: ikodeka insulīns/semaglutīds, salīdzinot ar vienreiz nedēļā lietojamu bazālo ikodeka insulīnu (pētījums 4591 – COMBINE 1)

Tika veikts 52 nedēļu ilgs randomizēts, atklāts klīniskais pētījums ar pacientiem, kuriem 2. tipa cukura diabēts nebija pietiekami kontrolēts ar bazālo insulīnu, un kuri tika nejaušināti iedalīti ikodeka insulīna/semaglutīda vai ikodeka insulīna grupā, visi ar (93,6 %) vai bez (6,4 %) iekšķīgi lietojamām zālēm diabēta ārstēšanai. Sākmstāvoklī pacientiem vidējais diabēta ilgums bija 15,34 gadi, vidējais HbA_{1c} bija 8,22 % un vidējais KMI bija 29,90 kg/m².

Pētījuma galvenie rezultāti ir parādīti 1. attēlā un 3. tabulā.





Vidējā vērtība (simbols) ± vidējās vērtības standartklūda (klūdu stabiņi).

1. attēls. HbA_{1c} vidējās izmaiņas ārstēšanas nedēļās (augšā) un ķermeņa masas vidējās izmaiņas ārstēšanas nedēļās (apakšā) – COMBINE 1

3. tabula. Atklāta (52 nedēļu ilga) klīniskā pētījuma rezultāti, salīdzinot vienreiz nedēļā lietojamo ikodeka insulīnu/semaglutīdu ar vienreiz nedēļā lietojamo ikodeka insulīnu dalībniekiem ar 2. tipa cukura diabētu, kas netiek pietiekami kontrolēts ar ikdienas bazālo insulīnu – COMBINE 1

	Ikodeka insulīns/semaglutīds	Ikodeka insulīns
N (pilna analīzes kopa)	646	645
HbA _{1c} (%)		
Sākumstāvoklis (vidējā vērtība)	8,22	8,22
Pētījuma beigas*	6,67	7,33
Izmaiņas no sākumstāvokļa 52. nedēļā*	-1,55	-0,89
Paredzamā atšķirība [95 % TI]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	
Pacienti (%), kuri sasniedza HbA _{1c} mērķus		
< 7 % bez 2. vai 3. pakāpes hipoglikēmijas un bez ķermeņa masas pieauguma	55,7	10,2
Paredzamo izredžu attiecība [95 % TI]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	
Glikoze plazmā tukšā dūšā (TDG) (mmol/l)		
Pētījuma beigas*	6,92	7,06
Izmaiņas no sākumstāvokļa 52. nedēļā*	-1,68	-1,54
Paredzamā atšķirība [95 % TI]	-0,14 [-0,38; 0,10] ^b	
Laiks diapazonā 3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl) (%)		
48.–52. nedēļā*	73,3	61,8
Paredzamā atšķirība [95 % TI]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Ķermeņa masa (kg)		
Sākumstāvoklis (vidējā vērtība)	83,67	85,26
Izmaiņas no sākumstāvokļa 52. nedēļā*	-3,70	1,89
Paredzamā atšķirība [95 % TI]	-5,59 [-6,14; -5,04] ^a	
Hipoglikēmijas epizožu rādītāji iedarbības pacientgados (PYE)*		
2. vai 3. pakāpe (% pacientu*)	7,1	20,8
Hipoglikēmijas rādītājs	0,153	0,68

	Ikodeka insulīns/semaglutīds	Ikodeka insulīns
Paredzamo rādītāju attiecība [95 % TI]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Iknedēļas bazālā insulīna deva (V)		
50.–52. nedēļa (vidējā vērtība)*	182	355
Paredzamā atšķirība [95 % TI]	-172 [-190; -155] ^b	

PYE = iedarbības pacientgadi

* Mazāko kvadrātu (*least squares*, LS) vidējā vērtība

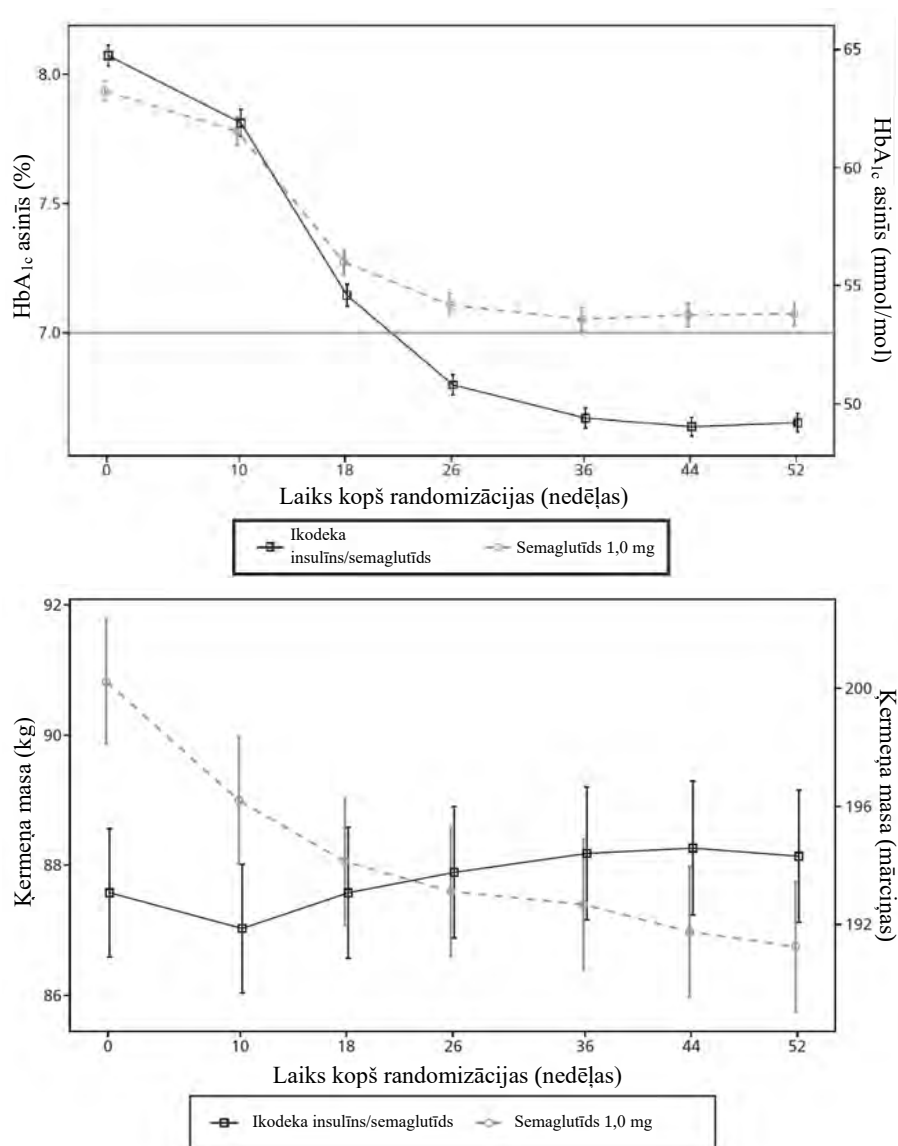
^a Kontrolēts daudzveidībai.

^b Nav kontrolēts daudzveidībai.

^c 11,5 % atbilst aptuveni 166 minūtēm, kas pavadītas diapazona robežās dienā.

Pāreja no GLP-1 receptoru agonista: ikodeka insulīna/semaglutīda, salīdzinot ar GLP-1 receptoru agonistu (pētījums 4592 – COMBINE 2)

52 nedēļu randomizētā, atklātā klīniskajā pētījumā ikodeka insulīna/semaglutīda drošums un efektivitāte tika salīdzināta ar semaglutīda reizi nedēļā drošumu un efektivitāti pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem bija nepietiekama glikēmijas kontrole, lietojot GLP-1 receptoru agonistu. Pētījumā tika novērtēta abu ārstēšanu efektivitāte ar (95,6 %) vai bez (4,4 %) iekšķīgi lietojamām zālēm diabēta ārstēšanai. Sākumstāvoklī pacientiem vidējais diabēta ilgums bija 12,64 gadi, vidējais HbA_{1c} bija 8,0 % un vidējais KMI bija 31,11 kg/m².



Vidējā vērtība (simbols) $\pm$ vidējās vērtības standartklūda (klūdu stabiņi).

2. attēls HbA_{1c} vidējās izmaiņas ārstēšanas nedēļās (augšā) un ķermeņa masas vidējās izmaiņas ārstēšanas nedēļās (apakšā) – COMBINE 2

4. tabula. Atklāta (52 nedēļu ilga) klīniskā pētījuma rezultāti, salīdzinot vienreiz nedēļā lietojamo ikodeka insulīnu/semaglutīdu ar vienreiz nedēļā lietojamo semaglutīdu dalībniekiem ar 2. tipa cukura diabētu, kas netiek pietiekami kontrolēti ar GLP-1 receptoru agonistu – COMBINE 2

	Ikodeka insulīns/semaglutīds	Semaglutīds 1 mg
N (pilna analīzes kopa)	342	341
HbA_{1c} (%)		
Sākumstāvoklis (vidējā vērtība)	8,07	7,93
Pētījuma beigas*	6,65	7,10
Izmaiņas no sākumstāvokļa 52. nedēļā*	-1,35	-0,90
Paredzamā atšķirība [95 % TI]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Pacienti (%), kuri sasniedza HbA_{1c} mērķus		
< 7 % bez 2. vai 3. pakāpes hipoglikēmijas un bez ķermeņa masas pieauguma 52. nedēļā*	30,2	40,5
Paredzamo izredžu attiecība [95 % TI]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	

	Ikodeka insulīns/semaglutīds	Semaglutīds 1 mg
Glikoze plazmā tukšā dūšā (TDG) (mmol/l)		
Pētījuma beigas*	6,98	8,05
Izmaiņas salīdzinājumā ar sākumstāvokli*	-2,48	-1,41
Paredzamā atšķirība [95 % TI]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Ķermeņa masa (kg)		
Sākumstāvoklis (vidējā vērtība)	87,58	90,82
Izmaiņas no sākumstāvokļa 52. nedēļā*	0,84	-3,70
Paredzamā atšķirība [95 % TI]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
Hipoglikēmijas epizožu rādītāji iedarbības pacientgados (PYE)*		
2. vai 3. pakāpe (% pacientu*)	3,5	3,8
Hipoglikēmijas rādītājs	0,0399	0,0334
Paredzamo rādītāju attiecība [95 % TI]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

PYE = iedarbības pacientgadi.

* Mazāko kvadrātu (LS) vidējā vērtība

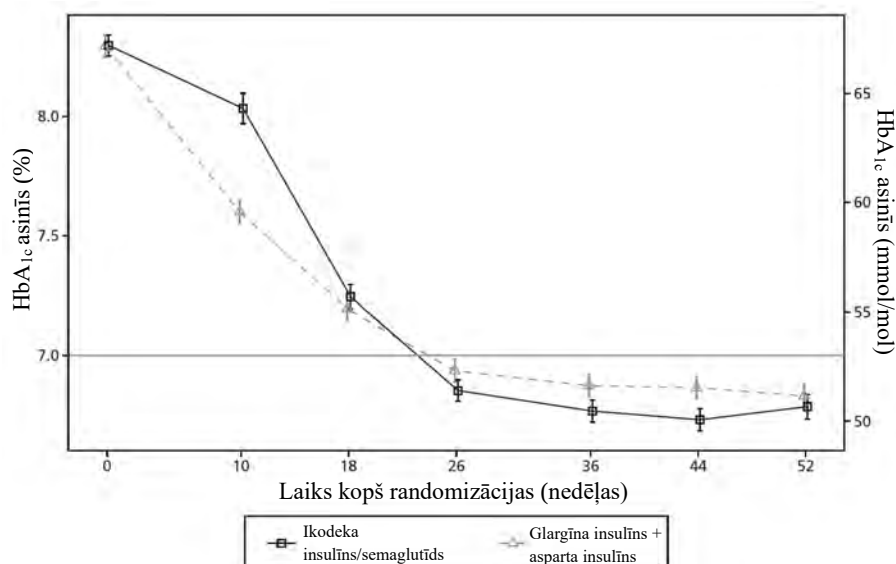
^a Kontrolēts daudzveidībai.

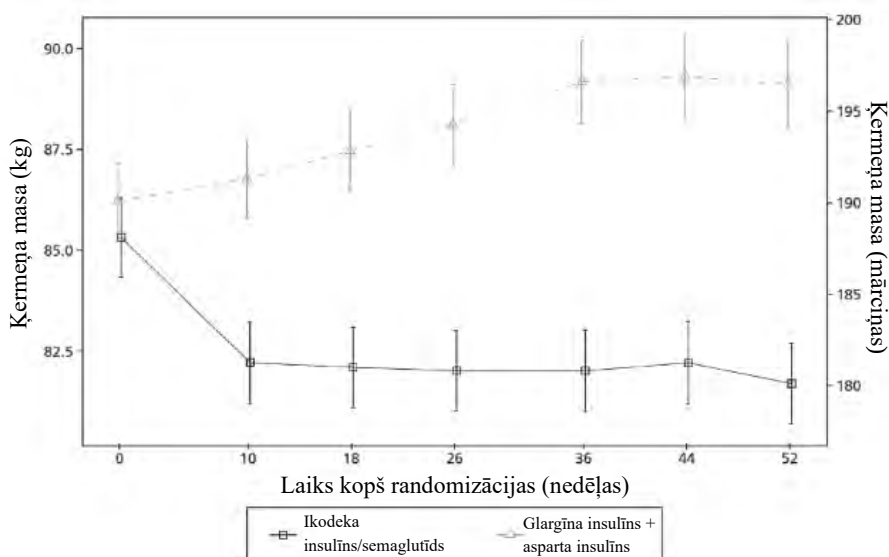
^b Nav kontrolēts daudzveidībai.

Pāreja no insulīna režīma, tostarp bazālā insulīna: ikodeka insulīna/semaglutīda, salīdzinot ar bazālo-bolus režīmu (pētījums 4593 – COMBINE 3).

Tika veikts 52 nedēļu randomizēts, atklāts klīniskais pētījums ar pacientiem, kuriem 2. tipa cukura diabēts nebija pietiekami kontrolēts ar bazālo insulīnu, un kuri tika nejaušināti iedalīti ikodeka insulīna/semaglutīda vai bazālā-bolus insulīna režīma grupā, visi ar (95,3 %) vai bez (4,7 %) iekšķīgi lietojamām zālēm diabēta ārstēšanai. Bazālais-bolus insulīna režīms sastāvēja no ikdienas bazālā insulīna (glargīna insulīna 100 vienības/ml) kombinācijā ar bolus insulīnu (asparta insulīnu). Sākumstāvoklī pacientiem vidējais diabēta ilgums bija 14,42 gadi, vidējais HbA_{1c} bija 8,30 % un vidējais KMI bija 30,39 kg/m².

Pētījuma galvenie rezultāti ir parādīti 3. attēlā un 5. tabulā.





Vidējā vērtība (simbols) ± vidējās vērtības standartklūda (klūdu stabiņi).

3. attēls. HbA_{1c} vidējās izmaiņas ārstēšanas nedēļās (augšā) un ķermeņa masas vidējās izmaiņas ārstēšanas nedēļās (apakšā) – COMBINE 3

5. tabula. Atklāta (52 nedēļu ilga) klīniskā pētījuma rezultāti, salīdzinot vienreiz nedēļā lietojamo ikodeka insulīnu/semaglutīdu ar reizi dienā lietojamo glargīna insulīnu kombinācijā ar asparta insulīnu dalībniekiem ar 2. tipa cukura diabētu, kas netiek pietiekami kontrolēts ar ikdienas bazālo insulīnu – COMBINE 3

	Ikodeka insulīns/semaglutīds	Bazālā-bolus insulīna režīms
N (pilna analīzes kopa)	340	339
HbA _{1c} (%)		
Sākmstāvoklis (vidējā vērtība)	8,30	8,29
Pētījuma beigas*	6,83	6,89
Izmaiņas no sākmstāvokļa 52. nedēļā*	-1,47	-1,40
Paredzamā atšķirība [95 % TI]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
Pacienti (%), kuri sasniedza HbA _{1c} mērķus		
< 7 % bez 2. vai 3. pakāpes hipoglikēmijas un bez ķermeņa masas pieauguma*	50,1	5,95
Paredzamo izredžu attiecība [95 % TI]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	
Glikoze plazmā tukšā dūšā (TDG) (mmol/l)		
Pētījuma beigas*	7,12	7,10
Izmaiņas no sākmstāvokļa 52. nedēļā*	-1,56	-1,58
Paredzamā atšķirība [95 % TI]	0,02 [-0,34; 0,38] ^c	
Laiks diapazonā 3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl) (%)		
48.–52. nedēļā*	68,6	66,4
Paredzamā atšķirība [95 % TI]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{c, d}	
Ķermeņa masa (kg)		
Sākmstāvoklis (vidējā vērtība)	85,32	86,22
Izmaiņas no sākmstāvokļa 52. nedēļā*	-3,56	3,16
Paredzamā atšķirība [95 % TI]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^b	
Hipoglikēmijas epizožu rādītāji iedarbības pacientgados (PYE)*		
2. vai 3. pakāpe (% pacientu*)	10,0	58,5
Hipoglikēmijas rādītājs	0,257	2,18

	Ikodeka insulīns/semaglutīds	Bazālā-bolus insulīna režīms
Paredzamo rādītāju attiecība [95 % TI]	0,12 [0,08; 0,17] ^b	
Iknedēļas insulīna deva (kopā) (V)		
50.–52. nedēļa (vidējā vērtība)*	196	466 ^c
Paredzamā atšķirība [95 % TI]	-270 [-303; -236] ^b	

PYE = iedarbības pacientgadi.

* Mazāko kvadrātu (LS) vidējā vērtība

^a Kontrolēts daudzveidībai. Līdzvērtības starpība 0,3 % punkti.

^b Kontrolēts daudzveidībai.

^c Nav kontrolēts daudzveidībai.

^d 2,21 % atbilst aptuveni par 31 minūti vairāk pavadīts diapazonā katru dienu.

^e Kopējā iknedēļas insulīna deva salīdzinājuma zālēm ietvēra bolus un bazālo insulīnu.

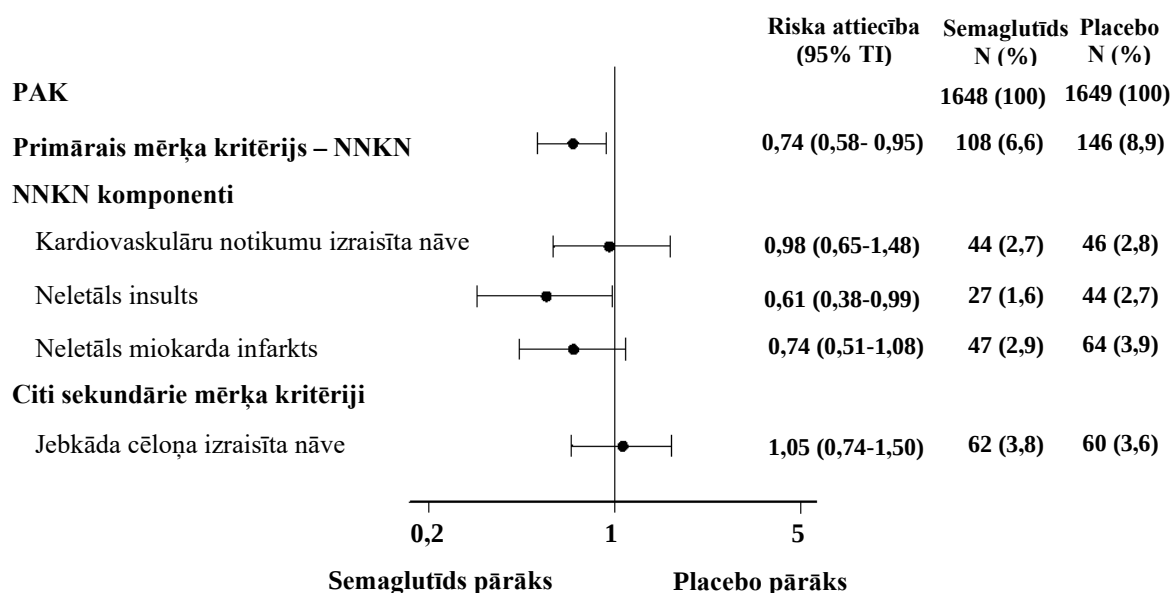
Sirds un asinsvadu iznākumi SUSTAIN programmā (semaglutīds)

Nav veikti sirds un asinsvadu iznākumu klīniskie pētījumi ar ikodeka insulīnu/semaglutīdu. Semaglutīda, ikodeka insulīna/semaglutīda monokomponenta, ietekme uz sirds un asinsvadu notikumiem pieaugušajiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuriem bija diagnosticēta sirds un asinsvadu (cardiovascular, CV) slimība vai CV slimības risks, tika novērtēta pētījumā SUSTAIN 6 (sirds un asinsvadu iznākumu pētījums ar reizi nedēļā subkutāni lietojamu semaglutīdu).

Pētījums SUSTAIN 6 bija 104 nedēļu ilgs placebo kontrolēts, dubultakls pētījums, kurā piedalījās 3 297 pacienti ar 2. tipa cukura diabētu ar augstu sirds un asinsvadu slimību risku. Šie pacienti tika randomizēti vai nu subkutāni lietojama 0,5 mg semaglutīda reizi nedēļā, subkutāni lietojama 1 mg semaglutīda reizi nedēļā, vai atbilstoša placebo saņemšanai papildus standarta aprūpei, kas notika turpmākos 2 gadus.

Pētījuma populācija tika sadalīta atbilstoši vecumam: 1 598 pacientu (48,5%) bija ≥65 gadus veci, 321 pacients (9,7%) bija ≥75 gadus vecs un 20 pacientu (0,6%) bija ≥85 gadus veci. Pētījumā 2 358 pacientiem bija normāla nieru darbība vai viegli nieru darbības traucējumi, 832 pacientiem bija vidēji smagi nieru darbības traucējumi, bet 107 pacientiem bija smagi vai termināli nieru darbības traucējumi. Pētījumā bija 61% vīriešu ar vidējo vecumu 65 gadi un vidējo KMI 33 kg/m². Vidējais cukura diabēta ilgums bija 13,9 gadi.

Primārais mērķa kritērijs bija laiks no randomizācijas līdz pirmajam nopietnam nevēlamam kardiovaskulāram notikumam (NNKN): kardiovaskulāru notikumu izraisīta nāve, neletāls miokarda infarkts vai neletāls insults (4. attēls).



4. attēls. Metaanalīzes diagramma (forest plot): laika analīze līdz pirmajam kombinētā iznākuma gadījumam, tā komponenti un jebkāda cēloņa izraisīta nāve (SUSTAIN 6)

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus par ikodeka insulīnu/semaglutīdu visās pediatriskās populācijas apakšgrupās 2. tipa cukura diabētam (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Imunogenitāte

Pacientiem ar 2. tipa cukura diabētu ārstēšana ar ikodeka insulīnu/semaglutīdu izraisīja antivielu pret zālēm (*anti-drug antibody*, ADA) veidošanos gan pret subkutāni ievadīto ikodeka insulīnu, gan pret semaglutīdu. Iepriekš ar insulīnu neārstētiem pacientiem 68,2 % izveidojās antivielas pret ikodeka insulīnu (COMBINE 2). Pacientiem, kuri iepriekš tika ārstēti ar insulīnu, 72,5 % izveidojās antivielas pret ikodeka insulīnu (COMBINE 1). Lielākajai daļai pacientu, kuriem konstatēja antivielas pret ikodeka insulīnu, bija arī krusteniskā reakcija pret cilvēka insulīnu. ADA titri sasniedza maksimumu agrīni pēc 6 – 10 ārstēšanas nedēļām un pēc tam samazinājās.

Izskatījās, ka ikodeka insulīna antivielas nav saistītas ar paaugstinātu reakcijas injekcijas vietā, paaugstinātas jutības vai hipoglikēmijas epizožu risku. Ierobežotā gadījumu skaita dēļ nevar izdarīt konkrētus secinājumus par korelāciju starp antivielu titru izmaiņām no sākumstāvokļa un efektivitātes parametriem. Tomēr 26 nedēļu imunogenitātes atrades ikodeka insulīna klīniskās attīstības programmā neuzrādīja korelāciju starp ikodeka insulīna antivielu izmaiņām un efektivitātes parametriem.

Antivielu pret semaglutīdu veidošanās, ārstējot ar ikodeka insulīnu/semaglutīdu, tika konstatēta reti, jo tikai 1,4 % veidojās antivielas pret semaglutīdu, kuras pārsvarā bija īslaicīgi sastopamas. Gadījumu skaits bija pārāk mazs, lai varētu pienācīgi novērtēt saistību ar efektivitātes un drošuma parametriem. Subkutāni lietojamā semaglutīda klīniskās attīstības programmā netika konstatēta ietekme uz semaglutīda iedarbību, HbA_{1c} vai semaglutīda drošuma profilu un nebija acīmredzama saistība ar imunogenitātes izraisītām nevēlamām blakusparādībām.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Tālāk ir norādītas ikodeka insulīna/semaglutīda farmakokinētiskās īpašības, ja vien nav norādīts, ka iesniegtie dati ir saistīti ar ikodeka insulīna vai semaglutīda ievadīšanu atsevišķi.

Ikodeka insulīna/semaglutīda farmakokinētiskais profils atbilst devas ievadīšanai reizi nedēļā, un ikodeka insulīna un semaglutīda klīniskā līdzsvara stāvokļa koncentrācija tiek sasniegta pēc 3 – 4 nedēļu ievadīšanas reizi nedēļā.

ADA iedarbība netiek uzskatīta par klīniski nozīmīgu semaglutīda vai ikodeka insulīna farmakokinētikai.

Uzsūkšanās

Klīniskajos farmakoloģijas pētījumos ikodeka insulīna un semaglutīda kopējā iedarbība (relatīvā biopieejamība) netika ietekmēta klīniski nozīmīgā veidā, lietojot to kā ikodeka insulīnu/semaglutīdu, salīdzinot ar atsevišķu ikodeka insulīna un semaglutīda ievadīšanu.

Pēc ikodeka insulīna/semaglutīda ievadīšanas un atsevišķas ikodeka insulīna ievadīšanas netika novērotas klīniski nozīmīgas atšķirības aprēķinātajā maksimālajā koncentrācijā un laikā līdz maksimālajai ikodeka insulīna koncentrācijai.

Semaglutīda maksimālā koncentrācija bija augstāka (līdz 2 reizēm pēc vienas devas un novērtēta kā 1,5 reizes augstāka līdzsvara stāvokļa koncentrācijā), un laiks līdz maksimālajai koncentrācijai radās agrāk pēc ikodeka insulīna/semaglutīda ievadīšanas, salīdzinot ar atsevišķu semaglutīda ievadīšanu.

Izkliede

Ikodeka insulīns un semaglutīds plaši saistās ar plazmas olbaltumvielām (> 99 % abiem).

Biotransformācija

Ikodeka insulīna degradācija ir līdzīga cilvēka insulīna degradācijai; visi radušies metabolīti ir neaktīvi.

Semaglutīds tiek plaši metabolizēts peptīdu pamatvirknes proteolītiskās šķelšanās un secīgā taukskābju sānu ķēdes bēta oksidācijas procesā. Semaglutīda metabolismā ir paredzama enzīma neitrālās endopeptidāzes (NEP) iesaistīšanās.

Eliminācija

Ikodeka insulīna un semaglutīda eliminācijas pusperiods ir aptuveni 1 nedēļa pēc subkutānas ievadīšanas.

Klīniskajā pētījumā ar vienu radioaktīvi iezīmētu semaglutīda subkutānu devu tika konstatēts, ka ar semaglutīdu saistītā materiāla galvenie izdalīšanās ceļi bija ar urīnu un fēcēm; aptuveni 2/3 ar semaglutīdu saistītā materiāla izdalījās ar urīnu un aptuveni 1/3 ar fēcēm. Aptuveni 3 % devas tika izvadīti neskarta semaglutīda veidā ar urīnu. Pacienti ar 2. tipa cukura diabētu semaglutīda klīrenss bija aptuveni 0,05 l/h. Ar eliminācijas pusperiodu aptuveni 1 nedēļa, semaglutīds būs atrodams asinsritē apmēram 5 nedēļas pēc pēdējās devas.

Linearitāte/nelinearitāte

Ikodeka insulīna iedarbība palielinās proporcionāli ikodeka insulīna/semaglutīda devai pētījuma devu diapazonā (40 – 350 V). Semaglutīda iedarbība palielinās aptuveni proporcionāli ikodeka insulīna/semaglutīda devai pētījuma devu diapazonā (0,1 – 1 mg).

Īpašas populācijas

Vecums, dzimums un etniskā izcelsme

Vecumam (22 – 87 gadi), dzimumam, rasei (baltā, melnā vai afroamerikāņu, ķīniešu, japāņu un cita aziātu) un etniskajai piederībai (spāņu vai latīņamerikāņu, nav spāņu vai nav latīņamerikāņu) nebija klīniski nozīmīgas ietekmes uz insulīna ikodeka/semaglutīda farmakokinētiku, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzes rezultātiem.

Nieru darbības traucējumi

Kopumā, pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, tiek saglabātas ikodeka insulīna un semaglutīda farmakokinētiskās īpašības pēc ikodeka insulīna/semaglutīda ievadīšanas un nav klīniski nozīmīgas atšķirības starp dalībniekiem ar normālu nieru darbību un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, lai gan pieredze pacientiem ar terminālu nieru slimību ir ierobežota.

Ikodeka insulīns

Nav ikodeka insulīna farmakokinētikas atšķirību starp veselīgiem dalībniekiem un pacientiem ar nieru darbības traucējumiem.

Semaglutīds

Nieru darbības traucējumi neietekmē semaglutīda farmakokinētiku klīniski nozīmīgā veidā. Tas tika pierādīts ar vienu 0,5 mg subkutāni ievadītu semaglutīda devu pacientiem ar dažādām nieru darbības traucējumu pakāpēm (viegliem, vidēji smagiem, smagiem vai pacientiem dialīzes laikā), salīdzinot ar dalībniekiem ar normālu nieru darbību. Tas tika pierādīts arī dalībniekiem ar 2. tipa cukura diabētu un nieru darbības traucējumiem, pamatojoties uz datiem no 3.a fāzes klīniskajiem pētījumiem, lai gan pieredze pacientiem ar terminālu nieru slimību bija ierobežota.

Aknu darbības traucējumi

Ikodeka insulīns

Nav ikodeka insulīna farmakokinētikas atšķirības starp veselīgiem dalībniekiem un pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Semaglutīds

Aknu darbības traucējumi neietekmē semaglutīda iedarbību. Semaglutīda farmakokinētika tika novērtēta pacientiem ar dažādām aknu darbības traucējumu pakāpēm (viegliem, vidēji smagiem, smagiem), salīdzinot ar dalībniekiem ar normālu aknu darbību klīniskā pētījumā ar vienu 0,5 mg subkutāni ievadītu semaglutīda devu.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par ikodeka insulīna/semaglutīda atkārtotu devu toksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Ikodeka insulīns

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par monokomponenta ikodeka insulīna farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti un toksisku ietekmi uz reproduktivitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam. Mitogēna attiecība pret ikodeka insulīna metabolisko iedarbību ir salīdzināma ar cilvēka insulīna līmeni.

Semaglutīds

Neklīniskajos standartpētījumos iegūtie dati par monokomponenta semaglutīda farmakoloģisko drošumu, atkārtotu devu toksicitāti vai genotoksicitāti neliecina par īpašu risku cilvēkam.

Grauzējiem novērotie neletālie vairogdziedzera C šūnu audzēji ir GLP-1 receptoru agonistu klases efekts. 2 gadu kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm semaglutīds izraisīja vairogdziedzera

C šūnu audzējus klīniski nozīmīgas iedarbības gadījumā. Netika novēroti citi ar ārstēšanu saistīti audzēji. Grauzēju C šūnu audzējus izraisa negenotoksisks, specifisks GLP-1 receptoru mediēts mehānisms, pret kuru grauzēji ir īpaši jutīgi. Tā nozīmīgumu cilvēkiem uzskata par zemu, bet to nevar pilnībā izslēgt.

Žurku fertilitātes pētījumos semaglutīds neietekmēja pārošanās spēju vai fertilitāti tēviņiem. Žurku mātītēm tika novērots estrālā cikla ilguma pieaugums un neliela *corpora lutea* (ovulāciju) skaita samazināšanās, lietojot devas, kas saistītas ar mātītes ķermeņa masas zudumu.

Embrija un augļa attīstības pētījumos ar žurkām semaglutīds izraisīja embriotoksicitāti zemākās kā klīniski nozīmīgās devās. Semaglutīds izraisīja ievērojamu mātītes ķermeņa masas samazināšanos un embriju izdzīvošanas un augšanas samazināšanos. Tika novērotas būtiskas embriju skeleta un viscerālās anomālijas, tostarp ietekme uz garo kaulu, ribu, skriemeļu, astes, asinsvadu un smadzeņu ventrikulu attīstību. Mehānismu novērtējumi liecināja, ka embriotoksicitāte ietvēra no GLP-1 receptoriem atkarīgus barības vielu piegādes traucējumus embrijam caur žurkas dzeltenuma maisu. Sugu atšķirību dēļ dzeltenu maisa anatomijā un funkcijā, kā arī GLP-1 receptoru ekspresijas trūkuma dēļ primātu, kas nav cilvēkveidīgie primāti, placentā, šis mehānisms, visticamāk, nav nozīmīgs cilvēkiem. Tomēr tiešu semaglutīda iedarbību uz augli nevar izslēgt.

Attīstības toksicitātes pētījumos ar trušiem un *Cynomolgus* pērtiķiem, lietojot klīniski nozīmīgas devas, tika novērota grūtniecības pārtraukšanās un neliela augļa patoloģijas gadījumu sastopamības paaugstināšanās. Rezultāti sakrīta ar ievērojamu mātītes ķermeņa masas zudumu līdz 16 %. Nav zināms, vai šī ietekme ir saistīta ar samazinātu mātītes pārtikas patēriņu kā tiešu GLP-1 iedarbību.

Cynomolgus sugas pērtiķiem pēcdzemdību periodā tika novērtēta augšana un attīstība. Mazuļi pēc piedzimšanas bija nedaudz mazāki, bet laktācijas periodā tie pieauga.

Juvenilām žurkām semaglutīds izraisīja aizkavētu dzimumbriedumu gan tēviņiem, gan mātītēm. Šī aizkavēšanās neietekmēja neviena dzimuma auglību un reproduktīvo spēju, kā arī mātīšu spēju saglabāt grūsnību.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Cinka acetāts
Glicerīns (E 422)
Fenols
Metakrezols
Nātrija hlorīds
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai) (E 524)
Sālsskābe (pH pielāgošanai) (E 507)
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

Kyinsu nedrīkst pievienot infūzijas šķidrumiem.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Derīguma termiņš pēc pirmās pildspalvveida šļirces atvēršanas

Pēc pirmās atvēršanas vai, ja zāles tiek nēsātas līdz kā rezerves zāles, tās var uzglabāt ne ilgāk kā:

- 6 nedēļas (Kyinsu (700 vienības + 2 mg)/ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (0,43 ml));
- 8 nedēļas (Kyinsu (700 vienības + 2 mg)/ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē (1,5 ml un 1 ml)).

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Var uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt pildspalvveida šļirci ar uzliktu uzgali, lai pasargātu no gaismas.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Pirms pirmās atvēršanas

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt. Nenovietot saldēšanas elementa tuvumā.

Uzglabāt pildspalvveida šļirci ar uzliktu uzgali, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pirmās atvēršanas vai, ja tiek nēsātas līdz kā rezerves zāles

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu pirmās atvēršanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

0,43 ml, 1 ml vai 1,5 ml šķīduma kārtidzā (I tipa stikls) ar virzuli (hlorbutila) un laminētu gumijas loksni (brombutila), kas ievietots daudzdevu vienreizējās lietošanas pildspalvveida pilnšļircē, kas izgatavota no polipropilēna, polioksimetilēna, polikarbonāta-akrilnitrila butadiēna stirola un akrilnitrila butadiēna stirola.

Pildspalvveida pilnšļirci ir paredzēts izmantot ar 30G, 31 G un 32G vienreizlietojamām adatām, kas nav garākas par 8 mm.

Pildspalvveida šļirces korpuss ir zaļš, un pildspalvveida šļirces etiķete ir rozā krāsā ar zilas krāsas lauku, kurā izcelts zaļu stiprums. Ārējais iepakojums ir rozā krāsā ar zilas krāsas lauku, kurā norādīts zaļu stiprums.

Iepakojumu lielumi

Kyinsu pildspalvveida pilnšļirce, kas satur 300 vienības ikodeka insulīna un 0,86 mg semaglutīda 0,43 ml šķīduma

- 1 pildspalvveida pilnšļirce bez adatām.
- 1 pildspalvveida pilnšļirce ar 6 vienreizlietojamām NovoFine Plus adatām.

Kyinsu pildspalvveida pilnšļirce, kas satur 700 vienības ikodeka insulīna un 2 mg semaglutīda 1 ml šķīduma

- 1 pildspalvveida pilnšļirce bez adatām.
- 1 pildspalvveida pilnšļirce ar 9 vienreizlietojamām NovoFine Plus adatām.

Kyinsu pildspalvveida pilnšļirce, kas satur 1 050 vienības ikodeka insulīna un 3 mg semaglutīda 1,5 ml šķīduma

- 1 pildspalvveida pilnšļirce bez adatām.
- 1 pildspalvveida pilnšļirce ar 9 vienreizlietojamām NovoFine Plus adatām.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Šīs zāles ir paredzētas lietošanai tikai vienai personai.

Kyinsu nedrīkst lietot, ja šķīdums nav dzidrs un bezkrāsains vai gandrīz bezkrāsains.

Kyinsu nedrīkst lietot, ja tas ir bijis sasalis.

Pirms katras injekcijas vienmēr ir jāpiestiprina jauna adata.

Adatas nedrīkst lietot atkārtoti. Adatas jāizmet uzreiz pēc lietošanas.

Ja adatas ir nosprostojušās, pacientiem jāievēro lietošanas norādījumos sniegtās norādes lietošanas instrukcijas beigās.

Sīkākus lietošanas norādījumus skatīt lietošanas instrukcijas beigās.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu/en>.

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS,
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS
NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ
DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. BIOLOĢISKI AKTĪVO VIELU RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Bioloģiski aktīvo vielu ražotāja nosaukums un adrese

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

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

- **Papildu riska mazināšanas pasākumi**

Pirms zāļu laišanas tirgū reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina izglītojoša rokasgrāmata, kas paredzēta visiem pacientiem, kuri tiks ārstēti ar Kyinsu. Izglītojošās rokasgrāmatas mērķis ir palielināt informētību un aprakstīt galvenos lietošanas punktus, lai samazinātu zāļu kļūdu risku sajaukšanas dēļ un pārejas laikā no citām injicējamām zālēm diabēta ārstēšanai uz vienu reizi nedēļā ievadāmu Kyinsu pieaugušajiem ar 2. tipa cukura diabētu.

Izglītojošajā rokasgrāmatā ir ietverta informācija un norādījumi, kas saistīti ar šādiem galvenajiem elementiem.

Zāļu kļūdu gadījumā, pārejot no citām injicējamām zālēm diabēta ārstēšanai:

- norādījumi, kuros minēts, ka Kyinsu devas pielāgošana atšķiras no citām injicējamām zālēm diabēta ārstēšanai;
- norādījumi stingri ievērot iknedēļas devu režīmu, kā norādījis veselības aprūpes speciālists;
- norādījumi pārbaudīt, cik devu soļi tika izvēlēti pirms nedēļas devas injicēšanas;
- norādījumi vienmēr lietot devas displeju un devas rādītāju, lai izvēlētos devu. Neskaitiet pildspalvveida šļirces klikšķus, lai izvēlētos devu.

Zāļu kļūdas sajaukšanas dēļ:

- norādījumi vienmēr pārbaudīt zāļu etiķeti pirms katras injekcijas, lai izvairītos no nejaušas Kyinsu un citu injicējamu zāļu diabēta ārstēšanai sajaukšanas.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam pirms izglītojošās rokasgrāmatas izplatīšanas dalībvalstī jāvienojas ar katras dalībvalsts kompetento iestādi par izglītojošās rokasgrāmatas galīgo saturu kopā ar komunikācijas plānu.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kyinsu (700 vienības + 2 mg)/ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē
insulinum icodenum/semaglutidum

2. AKTĪVO VIELU NOSAUKUMI UN DAUDZUMI

1 ml šķīduma satur 700 vienības ikodeka insulīna un 2 mg semaglutīda.

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 300 vienības ikodeka insulīna un 0,86 mg semaglutīda 0,43 ml šķīduma.

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 700 vienības ikodeka insulīna un 2 mg semaglutīda 1 ml šķīduma.

Katra pildspalvveida pilnšļircē satur 1 050 vienības ikodeka insulīna un 3 mg semaglutīda 1,5 ml šķīduma.

10 devu soļi satur 10 vienības ikodeka insulīna un 0,029 mg semaglutīda.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Cinka acetāts, glicerīns, fenols, metakrezols, nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai), sāļsskābe (pH pielāgošanai), ūdens injekcijām. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām
FlexTouch

1 x 0,43 ml pildspalvveida pilnšļircē

1 x 0,43 ml pildspalvveida pilnšļircē ar 6 vienreizlietojamām adatām

1 x 1 ml pildspalvveida pilnšļircē

1 x 1 ml pildspalvveida pilnšļircē ar 9 vienreizlietojamām adatām

1 x 1,5 ml pildspalvveida pilnšļircē

1 x 1,5 ml pildspalvveida pilnšļircē ar 9 vienreizlietojamām adatām

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
subkutānai lietošanai

reizi nedēļā

Pildspalvveida šļircē parāda devu soļus.
Viena devas iedaļa atbilst 10 devu soļiem.

Atvērt šeit

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Lietot tikai caurspīdīgu, bezkrāsainu vai gandrīz bezkrāsainu šķīdumu.

Lietošanai tikai vienai personai.

Katrai injekcijai izmantot jaunu adatu.

Adatas nav iekļautas iepakojumā.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP/

Pēc pirmās atvēršanas: izlietot 6 nedēļu laikā (pildspalvveida pilnšļirce ar 0,43 ml)

Pēc pirmās atvēršanas: izlietot 8 nedēļu laikā (pildspalvveida pilnšļirces ar 1 ml un 1,5 ml)

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt.

Pēc pirmās atvēršanas:

uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

Var uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt pildspalvveida šļirci ar uzliktu uzgali, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Pēc katras injekcijas izmetiet adatu, ievērojot drošības nosacījumus.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/25/1992/001 1 pildspalvveida pilnšļirce ar 0,43 ml bez adatām
EU/1/25/1992/002 1 pildspalvveida pilnšļirce ar 0,43 ml ar 6 vienreizlietojamām adatām
EU/1/25/1992/003 1 pildspalvveida pilnšļirce ar 1 ml bez adatām
EU/1/25/1992/004 1 pildspalvveida pilnšļirce ar 1 ml ar 9 vienreizlietojamām adatām
EU/1/25/1992/005 1 pildspalvveida pilnšļirce ar 1,5 ml bez adatām
EU/1/25/1992/006 1 pildspalvveida pilnšļirce ar 1,5 ml ar 9 vienreizlietojamām adatām

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kyinsu

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikālais identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
PILDSPALVVEIDA ŠĻIRCES ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Kyinsu (700 vienības + 2 mg)/ml šķīdums injekcijām
insulinum icodecum/semaglutidum
FlexTouch
s.c.

2. LIETOŠANAS VEIDS

subkutānai lietošanai
reizi nedēļā

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. CITA

Novo Nordisk A/S

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Kyinsu (700 vienības + 2 mg)/ml šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē *insulinum icodecum/semaglutidum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsi.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Kyinsu un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kyinsu lietošanas
3. Kā lietot Kyinsu
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kyinsu
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Kyinsu un kādam nolūkam tās lieto

Kyinsu ir zāles diabēta ārstēšanai, kas satur divas aktīvās vielas:

- ikodeka insulīnu: aizvietojošu insulīnu, kas darbojas tāpat kā dabīgi ražotais insulīns, bet darbojas ilgāku laiku. Tas palīdz kontrolēt cukura līmeni asinīs Jūsu organismā;
- semaglutīdu: vielu, kas organismā darbojas kā hormons GLP-1. Tas pazemina cukura līmeni asinīs, kad tas ir pārāk augsts.

Kyinsu lieto, lai kontrolētu augstu cukura līmeni asinīs pieaugušajiem ar 2. tipa cukura diabētu, kuri netiek kontrolēti ar bazālo insulīnu vai glikagonam līdzīgu peptīdu 1 (GLP-1). Kyinsu lieto kopā ar diētu, fiziskām aktivitātēm un iekšķīgi lietotām zālēm diabēta ārstēšanai.

2. Kas Jums jāzina pirms Kyinsu lietošanas

Nelietojiet Kyinsu šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret ikodeka insulīnu, semaglutīdu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Kyinsu lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja:

- Jums ir 1. tipa diabēts – stāvoklis, kad Jūsu organismā neveidojas pietiekami daudz insulīna;
- Jums ir diabētiska ketoacidoze – cukura diabēta komplikācija, kas rada pārmērīgu skābes daudzumu asinīs;
- Jums ir zems cukura līmenis asinīs. Tas var rasties, ja Jūsu Kyinsu deva ir pārāk liela, ja esat izlaidis maltīti, vai esat veicis jebkādu neplānotu un smagu fizisko slodzi – ievērojiet ieteikumus šīs lietošanas instrukcijas beigās sadaļā “Pārāk zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)”;
- Jums ir augsts cukura līmenis asinīs – ievērojiet ieteikumus šīs lietošanas instrukcijas beigās sadaļā “Pārāk augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija)”;
- Jums ir smaga sirds mazspēja;

- Jūs lietojat pioglitazonu. Ja pioglitazons tiek lietots kopā ar insulīnu, tam ir jāpievērš īpaša uzmanība – skatīt tālāk esošo sadaļu “Citas zāles un Kyinsu”;
- Jums ir problēmas ar acīm. Pēkšņa cukura līmeņa asinīs kontroles uzlabošanās var izraisīt īslaicīgu diabētiskās acu retinopātijas pasliktināšanos. Šīs acu stāvoklis var izraisīt redzes zudumu un aklumu cilvēkiem ar diabētu. Ja Jums ir acu problēmas, konsultējieties ar ārstu.

Pārliecinieties, ka lietojat pareizās zāles. Pirms katras injekcijas vienmēr pārbaudiet pildspalvveida šļirces etiķeti, lai izvairītos no Kyinsu sajaukšanas ar citām zālēm. Lietotājiem, kuri ir neredzīgi vai kuriem ir slikta redze, jāsaņem palīdzība no personas ar labu redzi, kas ir apmācīta lietot pildspalvveida pilnšļirci.

Kyinsu **terapijas laikā** konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu, ja Jums ir:

- stipras un pastāvīgas sāpes vēdera apvidū. Tas var liecināt par aizkuņģa dziedzera iekaisumu (akūtu pankreatītu);
- šķidruma zudums no organisma (dehidratācija), piemēram, vemšanas un caurejas gadījumā. Ir svarīgi dzert daudz šķidrumu, it īpaši pirmajās ārstēšanas nedēļās ar Kyinsu. Tas ir īpaši svarīgi, ja jums ir nieru darbības traucējumi;
- ādas izmaiņas injekcijas vietā. Injekcijas vieta ir regulāri jāmaina, lai palīdzētu novērst izmaiņas zemādas taukaudos. Šādas izmaiņas ietver ādas sabiezēšanu vai saraušanos, vai izciļņus zem ādas. Kyinsu var nedarboties ļoti labi, ja injicējat izciļņa zonā (skatīt 3. punktu “Kā lietot Kyinsu”). Sazinieties ar savu ārstu, ja pašlaik injicējat izciļņa zonā, pirms sākat injicēt citā vietā. Ārsts var ieteikt rūpīgāt pārbaudīt cukura līmeni asinīs un pielāgot Kyinsu devu vai citas diabēta zāles.

Pāreja no citām injicējamām zālēm diabēta ārstēšanai

Ir svarīgi vienmēr pārbaudīt, vai injicējat parakstīto devu, pārejot no ikdienas vai citām vienu reizi nedēļā injicējamām zālēm diabēta ārstēšanai uz vienu reizi nedēļā lietojamām Kyinsu. Vienmēr ievērojiet ārsta ieteikumus par injicējamo zāļu daudzumu (skatīt 3. punktu). Ja Jums ir neskaidrības par Kyinsu lietošanu, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Uzturs vai šķidrums iekļūst plaušās anestēzijas laikā

Dažiem pacientiem, kuri lieto tādas zāles kā semaglutīds (viena no Kyinsu aktīvajām vielām), vispārējā anestēzijā vai dziļā sedācijā ir bijušas problēmas ar kuņģī esošā uztura vai šķidruma iekļūšanu plaušās. Pirms Jums veic procedūru, kurai nepieciešama vispārēja anestēzija vai dziļa sedācija, pastāstiet veselības aprūpes speciālistam, ka Jūs lietojat Kyinsu.

Antivielas pret Kyinsu

Ārstēšana ar Kyinsu var izraisīt antivielu veidošanos pret insulīnu vai GLP-1 hormonu organismā. Ļoti retos gadījumos var būt nepieciešams mainīt Jūsu Kyinsu devu.

Bērni un pusaudži

Nelietojiet šīs zāles bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam. Nav pieredzes, lietojot Kyinsu šajā vecuma grupā.

Citas zāles un Kyinsu

Pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Dažas zāles ietekmē cukura līmeni asinīs, kas var nozīmēt, ka Kyinsu deva jāmaina.

Ja Jūs lietojat **bazālo insulīnu vai GLP-1 receptoru agonistu terapiju**, pirms Kyinsu lietošanas uzsākšanas konsultējieties ar ārstu, kad Jums jāpārtrauc bazālā insulīna un GLP-1 receptoru agonistu terapija.

Tālāk ir uzskaitītas visbiežāk sastopamās zāles, kas var ietekmēt Jūsu ārstēšanu ar Kyinsu.

Jums var būt nepieciešama mazāka Kyinsu deva, ja Jūs lietojat:

- citas zāles cukura diabēta ārstēšanai (iekšķīgi vai injicējot);
- sulfanilamīdus – bakteriālu infekciju ārstēšanai;

- anaboliskos steroīdus (piemēram, testosteronu);
- bēta blokatorus – augsta asinsspiediena, sirds slimību vai citu slimību ārstēšanai. Šīs zāles var apgrūtināt zema cukura līmeņa asinīs brīdinājuma pazīmju atpazīšanu (skatīt informāciju šīs lietošanas instrukcijas beigās pievienotajā sadaļā “Pārāk zema cukura līmeņa asinīs brīdinājuma pazīmes”);
- acetilsalicilskābi un zāles, ko sauc par “salicilātiem” – sāpju un viegla drudža ārstēšanai;
- monoamīnoksidāzes inhibitorus – depresijas vai Parkinsona slimības ārstēšanai;
- angiotensīna konvertējošā enzīma inhibitorus – dažu sirds problēmu vai augsta asinsspiediena ārstēšanai.

Šīs zāles var samazināt glikozes līmeni asinīs (izraisīt hipoglikēmiju), ja tās lieto kopā ar Kyinsu.

Jums var būt nepieciešama lielāka Kyinsu deva, ja lietojat:

- danazolu – zāles, kas ietekmē ovulāciju;
- iekšķīgi lietojamās kontracepcijas līdzekļus;
- vairogdziedzera hormonus – vairogdziedzera problēmu ārstēšanai;
- augšanas hormonu – augšanas hormona deficīta ārstēšanai;
- glikokortikoidus (piemēram, kortizonu) – iekaisuma ārstēšanai;
- simpatomimētiskos līdzekļus, piemēram, epinefrīnu (adrenālīnu), salbutamolu vai terbutalīnu – astmas ārstēšanai;
- tiazīdus – augsta asinsspiediena ārstēšanai vai, ja Jūsu organismā uzkrājas pārāk daudz ūdens (ūdens aizture).

Šīs zāles var paaugstināt glikozes līmeni asinīs (izraisīt hiperglikēmiju), ja tās lieto kopā ar Kyinsu.

Varfarīns un citas līdzīgas **zāles**, kuras lieto iekšķīgi, **lai samazinātu asins recēšanu**. Jums var būt nepieciešamas biežas asins analīzes, lai pārbaudītu, cik ātri Jūsu asinis sarecē.

Oktreotīds un lanreotīds – akromegālijas, retas slimības, kas saistīta ar pārmērīgu augšanas hormona daudzumu, ārstēšanai. Tie var paaugstināt vai pazemināt cukura līmeni asinīs.

Pioglitazons – iekšķīgi lietojamas zāles 2. tipa cukura diabēta ārstēšanai. Dažiem pacientiem ar ilgstošu 2. tipa cukura diabētu, sirds slimībām vai iepriekšēju insultu radās sirds mazspēja, lietojot pioglitazonu un insulīnu. Nekavējoties informējiet savu ārstu par sirds mazspējas pazīmēm, piemēram, elpas trūkumu, nogurumu, šķidrums aizturi, ķermeņa masas pieaugumu, potīšu pietūkumu.

Kyinsu kopā ar alkoholu

Ja lietojat alkoholu, cukura līmenis asinīs var paaugstināties vai pazemināties. Laikā, kad lietojat alkoholu, Jums jāpārbauda cukura līmenis asinīs biežāk nekā parasti.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Šīs zāles nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo nav zināms, vai tās ietekmē nedzimušu bērnu. Tādēļ šo zāļu lietošanas laikā ieteicams lietot efektīvu kontracepciju. Ja plānojat grūtniecību, pārrunājiet ar ārstu, kā mainīt ārstēšanu, jo Jums jāpārtrauc šo zāļu lietošana vismaz 2 mēnešus iepriekš.

Nav zināms, vai šīs zāles izdalās krūts pienā un nav iespējams izslēgt risku bērnam. Tāpēc Kyinsu nav ieteicamas barošanas ar krūti laikā. Ārsts izlems, vai Jums jāpārtrauc ārstēšana ar šīm zālēm vai barošana ar krūti.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Maz ticams, ka Kyinsu ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus, bet tas maina cukura līmeni asinīs. Pārāk zems vai pārāk augsts cukura līmenis asinīs var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Tas var arī samazināt Jūsu spēju koncentrēties vai reaģēt, kas var radīt bīstamību Jums vai citiem. Vaicāiet ārstam vai medmāsai norādījumus, ja:

- Jums bieži ir zems cukura līmenis asinīs;
- Jums ir grūti atpazīt zemu cukura līmeni asinīs.

Kyinsu satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Kyinsu

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Kyinsu ievada **vienu reizi nedēļā**.

- Injicējiet Kyinsu tajā pašā nedēļas dienā. Lai palīdzētu Jums atcerēties injicēt šīs zāles tikai vienu reizi nedēļā, ieteicams kalendārā atzīmēt izvēlēto nedēļas dienu.
- Jūs varat lietot zāles jebkurā diennakts laikā.

Cik daudz injicēt

Jūsu ārsts kopā ar Jums izlems:

- cik daudz Kyinsu Jums būs nepieciešams katru nedēļu;
- kad pārbaudīt cukura līmeni asinīs;
- kad Jums jāmaina deva – Jūsu ārsts var mainīt devu, pamatojoties uz cukura līmeni asinīs;
- vai Jūsu ārstēšana jāpielāgo, lietojot citas zāles.

Maksimālā ieteicamā nedēļas deva ir 350 devu soļi.

Kā Kyinsu tiek ievadīts

Kyinsu ir pildspalvveida pilnšļirce ar devas pielāgošanu.

- Kyinsu ievada injekcijas veidā zem ādas (subkutāna injekcija). Neinjicējiet to vēnā vai muskulī.
 - Labākās injekcijas vietas ir augšstilbi, augšdelmi vai vēdera priekšējā daļa.
 - Mainiet injekcijas vietu katru reizi, lai samazinātu izciļņu un iedobumu veidošanos ādā risku (skatīt 2. un 4. apakšpunktu).
 - Katrai injekcijai vienmēr izmantojiet jaunu adatu. Adatu atkārtota lietošana palielina adatas nosprostošanās risku, izraisot neprecīzu devu. Pēc katras lietošanas reizes izmetiet adatu, ievērojot drošības nosacījumus.
 - Lai izvairītos no devu lietošanas kļūdām un iespējamās pārdozēšanas, šķīdumu no pildspalvveida šļirces nedrīkst izvilkt ar šļirci.
- Kyinsu lieto kā “devu soļus”. Devu skaitītājs uz pildspalvveida šļirces parāda devu soļu skaitu.
- Kyinsu pildspalvveida pilnšļirces var nodrošināt šādas devas:
 - pildspalvveida pilnšļirce ar 0,43 ml tilpumu var nodrošināt no 10 līdz 300 devu soļiem vienā injekcijā ar 10 devu soļu palielinājumu;
 - pildspalvveida pilnšļirce ar 1 ml tilpumu var nodrošināt no 10 līdz 350 devu soļiem vienā injekcijā ar 10 devu soļu palielinājumu;
 - pildspalvveida pilnšļirce ar 1,5 ml tilpumu var nodrošināt no 10 līdz 350 devu soļiem vienā injekcijā ar 10 devu soļu palielinājumu.
- 10 devu soļi satur 10 vienības ikodeka insulīna un 0,029 mg semaglutīda.

Pirms zāļu injicēšanas vienmēr pārbaudiet pildspalvveida šļirces etiķeti, lai pārliecinātos, ka lietojat pareizo pildspalvveida šļirci.

Ja esat akls vai Jums ir grūtības nolasīt devas displeju uz pildspalvveida pilnšļirces, Jūs nedrīkstat lietot šo pildspalvveida pilnšļirci bez palīdzības. Saņemiet palīdzību no personas ar labu redzi, kura ir apmācīta lietot pildspalvveida pilnšļirci.

Pirms Kyinsu pirmās lietošanas reizes ārsts vai medmāsa parādīs, kā veikt injekciju.

Uzmanīgi izlasiet sadaļu “Lietošanas norādījumi” šīs lietošanas instrukcijas otrā pusē un lietojiet pildspalvveida šļirci, kā aprakstīts.

Nelietojiet Kyinsu šādos gadījumos:

- insulīna infūzijas sūkņos;
- ja pildspalvveida šļirce ir bojāta vai nav pareizi uzglabāta (skatīt 5. punktu);
- ja ir redzamas daļiņas – šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam.

Ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi

Jums var būt nepieciešams biežāk pārbaudīt cukura līmeni asinīs. Konsultējieties ar ārstu par devas izmaiņām.

Ja esat lietojis Kyinsu vairāk nekā noteikts

Jūsu cukura līmenis asinīs var pazemināties vai Jums var būt slikta dūša vai vemšana. Ja glikozes līmenis asinīs kļūst zems, skatiet ieteikumus šīs lietošanas instrukcijas beigās sadaļā “Pārāk zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)”.

Ja esat aizmirsis lietot Kyinsu

- Ja ir pagājušas 3 dienas vai mazāk, kopš paredzētās Kyinsu injekcijas, injicējiet, tiklīdz atceraties. Pēc tam injicējiet nākamo devu parastajā injekcijas dienā.
- Ja ir pagājušas vairāk nekā 3 dienas, kopš paredzētās Kyinsu injekcijas, injicējiet, tiklīdz atceraties. Nākamā Kyinsu deva jāinjicē vienu nedēļu pēc izlaistās devas ievadīšanas. Ja vēlaties atgriezties pie ierastās ievadīšanas dienas, varat to darīt, vienojoties ar ārstu, pagarinot laiku starp nākamajām devām.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Kyinsu

Nepārtrauciet Kyinsu lietošanu bez ārsta piekrišanas. Ja Jūs pārtraucat lietot Kyinsu, Jūsu cukura līmenis asinīs var paaugstināties (hiperglikēmija) un Jums var attīstīties ketoacidoze. Skatiet ieteikumus šīs lietošanas instrukcijas beigās sadaļā “Pārāk augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija)”.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Nopietnas blakusparādības

- **Zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)** – ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)
 - Zems cukura līmenis asinīs var būt ļoti nopietns.
 - Ja cukura līmenis asinīs pazeminās pārāk daudz, Jūs varat zaudēt samaņu.
 - Nopietns zems cukura līmenis asinīs var izraisīt smadzeņu bojājumus un var būt dzīvībai bīstams.

Ja Jums ir zema cukura līmeņa asinīs pazīmes, nekavējoties mēģiniet paaugstināt glikozes līmeni asinīs (skatiet padomu sadaļā “Pārāk zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)” šīs lietošanas instrukcijas beigās).
- **Acu tīklenes bojājumi (diabētiskās retinopātijas komplikācijas), kas var izraisīt redzes problēmas** – bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

Pastāstiet ārstam, ja ārstēšanas laikā ar šīm zālēm Jums rodas acu problēmas, piemēram, redzes izmaiņas.
- **Ādas izmaiņas injekcijas vietā (lipodistrofija, ādas amiloidoze)** – reti (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem)

Ja šīs zāles injicējat pārāk bieži vienā un tajā pašā vietā:

 - āda var sarauties vai sabiezēt;
 - sacietējumus zem ādas var izraisīt arī proteīna, ko sauc par amiloīdu, uzkrāšanās.

Šīs zāles var nedarboties ļoti labi, ja injicējat izciļņa, ādas saraušanās vai sabiezējuma zonā. Mainiet injekcijas vietu ar katru injekciju, lai palīdzētu novērst šīs ādas izmaiņas.

- **Smagas alerģiskas reakcijas (anafilaktiskas reakcijas)** – reti (var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem)
Jums nekavējoties jāsaņem medicīniskā palīdzība un nekavējoties jāinformē ārsts, ja Jums parādās tādi simptomi kā elpošanas traucējumi, sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums ar rīšanas traucējumiem un paātrināta sirdsdarbība.

Citas blakusparādības

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- nelabums (slikta dūša);
- caureja.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- paaugstinātas jutības reakcijas, piemēram, izsitumi vai nieze;
- samazināta ēstgriba;
- galvassāpes;
- reibonis;
- ātra sirdsdarbība;
- vemšana;
- vēdera sāpes;
- vēdera uzpūšanās (izplešanās);
- aizcietējums;
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- kuņģa iekaisums (gastrīts);
- reflukss vai grēmas (gastroezofageālā atvīļņa slimība);
- atraugas;
- vēdera uzpūšanās (meteorisms);
- nogurums;
- aizkuņģa dziedzera enzīmu līmeņa paaugstināšanās.

Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- izmaiņas ēdiena vai dzēriena garšā (disgeizija);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums (akūts pankreatīts);
- aizkavēta kuņģa iztukšošana;
- žultsakmeņi (holelitiāze);
- reakcijas injekcijas vietā;
- pietūkums šķidrumsa aiztures dēļ, it īpaši potīšu un pēdu (perifēriska tūska).

Nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- zarnu nosprostošanās;
- sejas, lūpu, mēles un/vai rīkles pietūkums ar apgrūtinātu rīšanu (angioedēma).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kyinsu

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pildspalvveida šļirces marķējuma un kastītes pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Pirms pirmās atvēršanas

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Nesasaldēt. Nenovietot saldēšanas elementa tuvumā.

Uzglabāt pildspalvveida šļirci ar uzliktu uzgali, lai pasargātu no gaismas.

Pēc pirmās atvēršanas vai, ja tiek nēsātas līdzī kā rezerves zāles

Jūs varat uzglabāt Kyinsu pildspalvveida pilnšļirci istabas temperatūrā (līdz 30°C) vai ledusskapī (2°C – 8°C) līdz:

- 6 nedēļām (pildspalvveida pilnšļirce 0,43 ml);
vai
- 8 nedēļām (pildspalvveida pilnšļirces 1 ml un 1,5 ml).

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt, ka šķīdums nav dzidrs un bezkrāsains vai gandrīz bezkrāsains.

Nelietojiet šīs zāles, ja tās ir bijušas sasalušas.

Vienmēr uzglabājiet pildspalvveida šļirci ar uzliktu uzgali, kad to nelietojat, lai pasargātu no gaismas.

Šīs zāles ir paredzētas lietošanai tikai vienai personai.

Pirms katras injekcijas vienmēr ir jāpiestiprina jauna adata.

Adatas nedrīkst lietot atkārtoti. Adatas jāizmet uzreiz pēc lietošanas.

Ja adatas ir nosprostojušas, Jums jāievēro lietošanas norādījumos sniegtās norādes šīs lietošanas instrukcijas beigās.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kyinsu satur

- Aktīvās vielas ir ikodeka insulīns un semaglutīds. Katrs ml šķīduma satur 700 vienības ikodeka insulīna un 2 mg semaglutīda.
 - Kyinsu (700 vienības + 2 mg)/ml (0,43 ml) satur 300 vienības ikodeka insulīna un 0,86 mg semaglutīda.
 - Kyinsu (700 vienības + 2 mg)/ml (1 ml) satur 700 vienības ikodeka insulīna un 2 mg semaglutīda.
 - Kyinsu (700 vienības + 2 mg)/ml (1,5 ml) satur 1050 vienības ikodeka insulīna un 3 mg semaglutīda.
- Citas sastāvdaļas ir cinka acetāts, glicerīns (E 422), fenols, metakrezols, nātrija hlorīds, nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai) (E 524), sālsskābe (pH pielāgošanai) (E 507) un ūdens injekcijām (skatīt 2. punktu "Kyinsu satur nātriju").

Kyinsu ārējais izskats un iepakojums

Kyinsu ir dzidrs un bezkrāsains vai gandrīz bezkrāsains šķīdums injekcijām pildspalvveida pilnšļircē.

Pildspalvveida pilnšļirci ir paredzēts izmantot ar 30G, 31G un 32G vienreizlietojamām adatām, kas nav garākas par 8 mm.

Ārējais iepakojums ir rozā krāsā ar zilas krāsas lauku, kurā norādīts zāļu stiprums. Pildspalvveida šļirces korpuss ir zaļš, pildspalvveida šļirces etiķete ir rozā krāsā ar zilas krāsas lauku, kurā izcelts zāļu stiprums.

Iepakojumu lielumi

- Iepakojumā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce ar 0,43 ml (bez adatām).
- Iepakojumā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce ar 0,43 ml (ar 6 vienreizlietojamām NovoFine Plus adatām).
- Iepakojumā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce ar 1 ml (bez adatām).
- Iepakojumā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce ar 1 ml (ar 9 vienreizlietojamām NovoFine Plus adatām).
- Iepakojumā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce ar 1,5 ml (bez adatām).
- Iepakojumā ir 1 pildspalvveida pilnšļirce ar 1,5 ml (ar 9 vienreizlietojamām NovoFine Plus adatām).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsvaerd
Dānija

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

HIPOGLIKĒMIJA UN HIPERGLIKĒMIJA

Vispārēja ietekme no diabēta ārstēšanas

Pārāk zems cukura līmenis asinīs (hipoglikēmija)

Tas var rasties, ja Jūs:

- dzerat alkoholu;
- lietojat pārāk daudz Kyinsu;
- vingrojat vairāk nekā parasti;
- ēdat pārāk maz vai izlaižat maltīti.

Pārāk zema cukura līmeņa asinīs brīdinājuma pazīmes – tās var rasties pēkšņi:

- galvassāpes;
- ātra sirdsdarbība;
- slikta dūša vai ļoti liels izsalkums;
- auksti sviedri vai vēsa, bāla āda;
- īslaicīgas redzes izmaiņa;
- trīce vai nervozitātes sajūta, vai bažas;
- neparasts nogurums, vājuma un miegainības sajūta;
- neskaidra runa, apjukuma sajūta, grūtības koncentrēties.

Ko darīt, ja Jums ir pārāk zems cukura līmenis asinīs

- Ēdiet glikozes tabletes vai citu uz kodu ar augstu cukura saturu, piemēram, saldumus, cepumus vai augļu sulu (vienmēr katram gadījumam nēsāiet līdz glikozes tabletes vai uz kodu ar augstu cukura saturu).
- Ja iespējams, izmēriet cukura līmeni asinīs un atpūties. Jums var būt nepieciešams izmērīt cukura līmeni asinīs vairāk nekā vienu reizi. Tas ir tāpēc, ka cukura līmeņa asinīs uzlabošanās var nenotikt uzreiz.
- Pēc tam pagaidiet, līdz ir izzudušas pārāk zema cukura līmeņa asinīs pazīmes vai cukura līmenis asinīs ir normalizējies. Pēc tam turpiniet lietot insulīnu kā parasti.

Kas citiem jā dara, ja Jūs zaudējat samaņu

Pastāstiet visiem, ar ko pavadāt laiku, ka Jums ir cukura diabēts. Pastāstiet viņiem, kas var notikt, ja cukura līmenis asinīs kļūst pārāk zems, ieskaitot samaņas zuduma risku.

Informējiet viņus, ka, ja Jūs zaudējat samaņu, viņiem ir jāveic šādas darbības:

- jāpagriež Jūs uz sāniem;
- nekavējoties jāmeklē medicīniskā palīdzība;
- viņi **nedrīkst dot** Jums nekādu ēdienu vai dzērienu, jo Jūs varat aizrīties.

Jūs varat ātrāk atgūties no samaņas zuduma, ja tiek ievadīts glikagons. To var ievadīt tikai kāds, kurš zina, kā to lietot.

- Ja Jums ievada glikagonu, Jums būs nepieciešams cukurs vai salda uz koda, tiklīdz atgūsieties.
- Ja Jums nebūs atbildes reakcijas uz glikagonu, Jums būs jāārstējas slimnīcā.

Ja stipri zems cukura līmenis asinīs netiek ārstēts laika gaitā, tas var izraisīt smadzeņu bojājumus. Tie var būt īslaicīgi vai ilgstoši. Tie var pat izraisīt nāvi.

Konsultējieties ar ārstu, ja:

- Jūsu cukura līmenis asinīs bija tik zems, ka Jūs zaudējāt samaņu;
- esat lietojis glikagonu;
- Jums ir bijis pārāk zems cukura līmenis asinīs dažas reizes pēdējā laikā.

Tas ir tāpēc, ka var būt nepieciešams mainīt Jūsu Kyinsu injekciju devu, uzturu vai fiziskās aktivitātes.

Pārāk augsts cukura līmenis asinīs (hiperglikēmija)

Tas var rasties, ja Jūs:

- dzerat alkoholu;
- Jums ir infekcija vai drudzis;
- neesat lietojis pietiekami daudz Kyinsu;
- ēdat vairāk vai vingrojat mazāk nekā parasti;
- turpināt lietot mazāk Kyinsu nekā nepieciešams;
- aizmirstat lietot Kyinsu vai pārtraucat lietot Kyinsu, nekonsultējoties ar ārstu.

Brīdinājuma pazīmes par pārāk augstu cukura līmeni asinīs – tās parasti parādās pakāpeniski:

- slāpju sajūta;
- pietvīkusi vai sausa āda;
- ēstgribas zudums;
- miegainība vai nogurums;
- biežāka urinēšana;
- sausa mute vai augļaina (acetona) elpa;
- slikta dūša vai vemšana.

Tās var būt ļoti nopietna stāvokļa pazīmes, ko sauc par ketoacidozi. Tas ir skābes uzkrāšanās asinīs, jo organisms noārda taukus, nevis cukuru. Ja to neārstē, tas var izraisīt diabētisko komu un galu galā nāvi.

Ko darīt, ja Jums ir pārāk augsts cukura līmenis asinīs:

- pārbaudiet cukura līmeni asinīs;
- pārbaudiet, vai Jūsu urīnā vai asinīs nav ketonu;
- nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību.

Lietošanas norādījumi

Pirms sākat lietot adatu un Kyinsu pildspalvveida šļirci, **vienmēr rūpīgi izlasiet šos norādījumus** un konsultējieties ar ārstu, medmāsu vai farmaceitu par to, kā pareizi injicēt Kyinsu.

Kyinsu ir vienreizējās lietošanas pildspalvveida pilnšļirce, kas satur ikodeka insulīna un semaglutīda šķīdumu injekcijām **(700 vienības + 2 mg)/ml**.

Kyinsu ievada kā **devu soļus**.

Pildspalvveida šļirce nodrošina devas ar 10 devu soļiem.

Ar vienu injekciju pildspalvveida pilnšļirce var nodrošināt devas:

- no 10 devu soļiem, kas atbilst 10 vienībām ikodeka insulīna + 0,029 mg semaglutīda;
- līdz 350 devu soļiem, kas atbilst 350 vienībām ikodeka insulīna + 1 mg semaglutīda

Neveiciet devas pārveidošanu. Nolasītie devu soļi ir vienādi ar skaitli, kas norādīts uz devu skaitītāja.

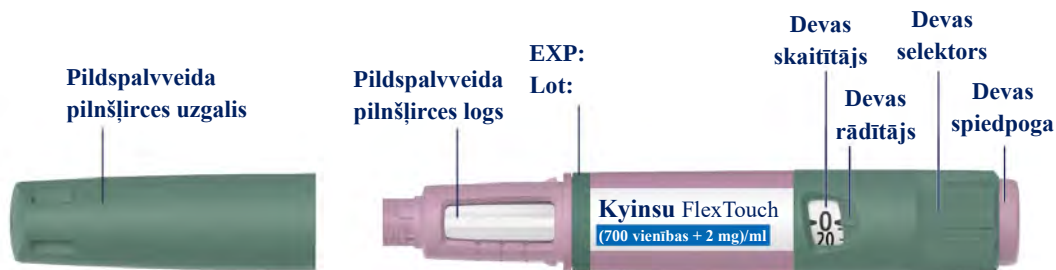
Vienmēr sāciet, pārbaudot pildspalvveida šļirces etiķeti, lai pārliecinātos, ka tā satur Kyinsu (700 vienības + 2 mg)/ml.

Pildspalvveida šļirci ir paredzēts izmantot ar 30G, 31G un 32G vienreizlietojamām adatām, kas nav garākas par 8 mm.

Injekcija reizi nedēļā

Kyinsu pildspalvveida šļirce

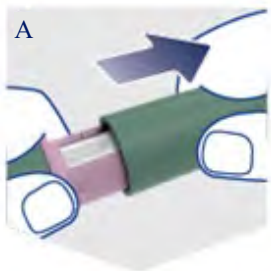
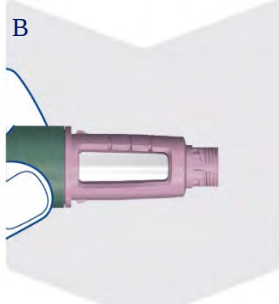
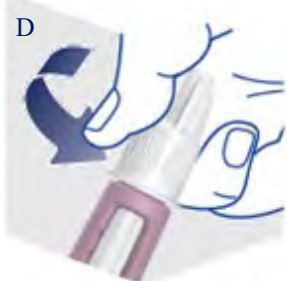
Lūdzu, ņemiet vērā: pildspalvveida šļirce var atšķirties no attēlā redzamā pildspalvveida šļirces parauga. Šie norādījumi attiecas uz visām Kyinsu pildspalvveida šļircēm.



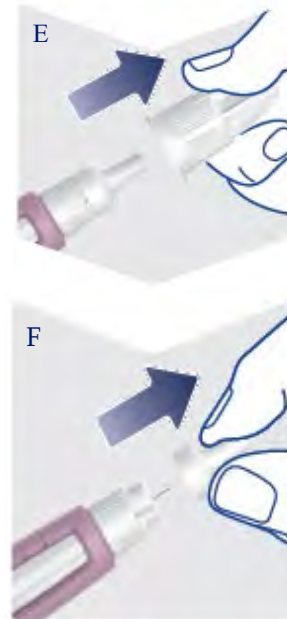
Par Jūsu adatām

Katrai injekcijai vienmēr izmantojiet jaunu adatu. Pārbaudiet plūsmu, kā aprakstīts sadaļā “2. darbība”, un katrai injekcijai izmantojiet jaunu adatu. Vienmēr noņemiet adatu pēc katras lietošanas reizes.

NovoFine Plus adata (piemērs)

Ārējais adatas uzgalis  Iekšējais adatas uzgalis  Adata  Papīra aizsarguzlīme 	
1. darbība. Sagatavojiet pildspalvveida šļirci ar jaunu adatu Pārbaudiet nosaukumu un koncentrāciju uz pildspalvveida šļirces etiķetes, lai pārliecinātos, ka pildspalvveida šļirce satur Kyinsu (700 vienības + 2 mg)/ml. Noņemiet pildspalvveida šļirces uzgali. Skatīt A. attēlu.	
Vienmēr pārbaudiet, vai šķīdums pildspalvveida šļircē ir dzidrs un bezkrāsains vai gandrīz bezkrāsains. - Apskatiet pildspalvveida šļirces logu. Ja šķīdums izskatās duļķains vai satur daļiņas, pildspalvveida šļirci nedrīkst lietot. Skatiet B. attēlu.	
Katrai injekcijai vienmēr izmantojiet jaunu adatu. - Pārbaudiet, vai nav bojāta papīra aizsarguzlīme un ārējais adatas uzgalis. Ja pamanāt jebkādus bojājumus, tas var ietekmēt sterilitāti. Izmetiet adatu un izmantojiet jaunu. Izņemiet jaunu adatu un noplēsiet papīra aizsarguzlīmi. Nepievienojiet pildspalvveida šļircei jaunu adatu, kamēr neesat gatavs veikt injekciju. Skatiet C. attēlu.	
Uzspiediet adatu taisni uz pildspalvveida šļirces. Pagrieziet, līdz tā ir cieši pievilktā. Skatiet D. attēlu.	

- **Adatai ir divi uzgaļi. Jums ir jānoņem abi uzgaļi.** Ja esat aizmirsis noņemt abus uzgaļus, Jūs nevarēsiet injicēt zāles.
- **Noņemiet adatas ārējo uzgali un paturiet to lietošanai vēlāk. Pēc injekcijas Jums tas būs nepieciešams, lai droši noņemtu adatu no pildspalvveida šļirces. Skatiet E. attēlu.**
- **Noņemiet adatas iekšējo uzgali un izmetiet to.** Skatiet F. attēlu.
- Adatas galā var parādīties šķidruma piliens. Tas ir normāli, taču pirms katras injekcijas Jums joprojām ir jāpārbauda šķidruma plūsma. Skatiet “2. darbību”.
- **Nekādā gadījumā nelietojiet saliektu vai bojātu adatu.**



2. darbība. Pārbaudiet plūsmu pirms katras injekcijas

- **Pirms katras injekcijas vienmēr pārbaudiet plūsmu.** Tas palīdz Jums nodrošināt, ka Jūs saņemsiet pilnu Kyinsu devu.
- Pagrieziet devas selektoru pulksteņrādītāju kustības virzienā, līdz redzat pirmo atzīmi (**10 devu soļus**) uz devas skaitītāja. Skatiet G. attēlu.
- Pārliecinieties, ka atzīme sakrīt ar devas rādītāju. Skatiet H. attēlu.



- Turiet pildspalvveida pilnšļirci ar adatu uz augšu.
- **Nospiediet un turiet devas spiedpogu, līdz devas displejā ir redzams -0-.** -0- ir jāsakrīt ar devas rādītāju.
- **Adatas galā jābūt redzamam šķīduma pilienam.** Šis piliens norāda, ka pildspalvveida šļirce ir gatava lietošanai. Skatiet I. attēlu.
- **Ja piliens neparādās, pārbaudiet plūsmu vēlreiz.** Tas jā dara tikai sešas reizes kopumā.
- **Ja joprojām nav piliena,** iespējams, ka Jums ir nosprostojušies adatu. Nomainiet adatu, kā aprakstīts sadaļās **“5. darbība”** un **“1. darbība”**.
- Pēc tam vēlreiz pārbaudiet plūsmu.
- **Nelietojiet pildspalvveida šļirci,** ja šķīduma piliens joprojām neparādās.



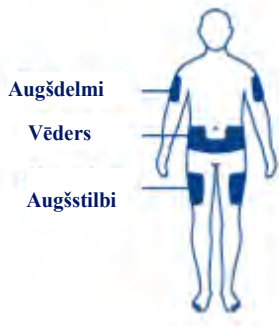
3. darbība. Iestatiet savu devu

- Pārbaudiet, vai devas rādītājs ir iestatīts uz -0-. Skatiet J. attēlu.
- Pagrieziet devas selektoru, lai izvēlētos paredzēto devu, kā norādījusi medmāsa vai ārsts. Devu skaitītājs rāda devu, kas sastādīta devu soļos.
- Skaitļi, kas norādīti uz devas skaitītāja, norādīs Jums devu.



- **Pildspalvveida šļirce nodrošina devas ar 10 devu soļiem, kas nozīmē, ka devu var palielināt par 10 devu soļiem vienā reizē.**
- Katru reizi, pagriežot devas selektoru, var dzirdēt klikšķi. Neiestatiet devu, saskaitot dzirdēto klikšķu skaitu.
- Ja izvēlaties nepareizu devu, varat pagriezt devas selektoru uz priekšu vai atpakaļ līdz pareizajai devai.

- Kad deva sakrīt ar devas rādītāju, Jūs esat izvēlēties savu devu. **Pārliecinieties, ka esat izvēlēties paredzēto devu.**

• Attēlos parādīti piemēri, kā pareizi izvēlēties devu. Skatiet K. attēlu. • Ja devas displejs pārtrauc darboties, pirms sasniedzat nozīmēto devu, skatiet sadaļu “Vai Jums ir pietiekami daudz zāļu?” tālāk šajos norādījumos.	K 
Izvēlieties savu injekcijas vietu • Izvēlieties injekcijas vietu vēderā (saglabājiet 5 cm attālumu no nabas), augšstilbos vai augšdelmos. • Jūs varat injicēt vienā un tajā pašā ķermeņa zonā katru nedēļu, bet pārliecinieties, ka neinjicējat tajā pašā vietā, kas tika izmantota pēdējai injekcijai.	
4. darbība. Injicējiet savu devu • Pilnībā ievietojiet adatu ādā. Skatiet L. attēlu. • Pārliecinieties, ka varat redzēt devas displeju. Neaizsedziet devas displeju un nepieskarieties tam ar pirkstiem. Tas var pārtraukt injekciju.	L 

• Nospiediet un turiet nospiestu devas spiedpogu, līdz devas displejā ir redzams -0-. • Turpiniet turēt devas spiedpogu nospiestu ar adatu ādā un lēnām skaitiet līdz 6. -0- ir jāsakrīt ar devas rādītāju. Skatiet M. attēlu. Kad devas skaitītājs atgriežas uz -0-, var dzirdēt vai sajūst klikšķi.	M 
• Izņemiet adatu no ādas, pēc tam varat atlaist devas spiedpogu. Skatiet N. attēlu. • Ja adata tiek izņemta agrāk, no adatas gala var nākt šķīduma plūsma un pilna deva netiks ievadīta. • Ja injekcijas vietā parādās asinis, viegli piespiediet injekcijas vietu, lai apturētu asiņošanu. • Pēc injekcijas adatas galā var būt redzams šķīduma piliens. Tas ir normāli un neietekmē Jūsu devu.	N 
5. darbība. Pēc injekcijas	
• Uzmanīgi ievietojiet adatas galu adatas ārējā uzgalī uz līdzenas virsmas, nepieskaroties adatai vai ārējam adatas uzgalim. Skatiet O. attēlu. • Kad adata ir nosepta, uzmanīgi uzspiediet adatas ārējo uzgali līdz galam. Adatas nepārklāšana ar ārējo adatas uzgali var izraisīt adatas dūriena ievainojumus.	O 

- **Atskrūvējiet adatu** un uzmanīgi izmetiet to, kā norādījis ārsts, medmāsa, farmaceits vai vietējās atbildīgās iestādes. Skatiet P. attēlu.
- **Nekad nemēģiniet uzlikt atpakaļ adatas iekšējo uzgali uz adatas.** Jūs varat sevi sadurt ar adatu.
- **Vienmēr noņemiet un izmetiet adatu tūlīt pēc katras injekcijas, lai novērstu adatas nosprostošanos, piesārņojumu, infekciju un neprecīzu devu ievadīšanu.**
- **Nekad neuzglabājat pildspalvveida šļirci ar pievienotu adatu.**



- **Uzlieciet pildspalvveida šļircei uzgali** pēc katras lietošanas reizes, lai pasargātu šķīdumu no gaismas. Skatiet Q. attēlu.
- Kad pildspalvveida šļirce ir tukša, izmetiet to bez adatas, kā norādījis ārsts, medmāsa, farmaceits vai vietējās atbildīgās iestādes.
- Lietošanas instrukciju un tukšo kastīti var izmest mājsaimniecības atkritumos.



Vai Jums ir pietiekami daudz zāļu?

- **Ja devas displejs pārtrauc darboties, pirms iestatīšanas laikā sasniedzat Jums nozīmēto devu,** nav pietiekami daudz zāļu, lai saņemtu pilnu devu. Devu displejā redzamais skaitlis ir pildspalvveida šļircē atlikušais zāļu daudzums.
- **Ja Jums ir nepieciešams vairāk zāļu, nekā atlicis pildspalvveida šļircē,** devu var sadalīt starp divām pildspalvveida šļircēm. Pārliecinieties, ka devas sadalīšanas gadījumā to aprēķināt pareizi. Ja Jums ir šaubas, izmetiet izlietoto pildspalvveida šļirci un lietojiet pilnu devu ar jaunu pildspalvveida šļirci.
- **Ja devu sadalīsiet nepareizi, Jūs injicēsiet pārāk maz vai pārāk daudz zāļu,** kas var izraisīt pārāk augstu vai pārāk zemu cukura līmeni asinīs.





Svarīga informācija

- **Adatas ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai. Nekad nelietojiet adatas atkārtoti,** jo tas var izraisīt adatas nosprostošanos, piesārņojumu, infekciju, zāļu noplūdi un neprecīzas devas ievadīšanu.
- **Rīkojieties uzmanīgi ar pildspalvveida šļirci. Nesaudzīga apiešanās vai nepareiza lietošana var izraisīt nepareizu devu, kas var izraisīt pārāk augstu vai pārāk zemu cukura līmeni asinīs.**
- **Aprūpētājiem, rīkojoties ar adatām, jābūt ļoti uzmanīgiem, lai novērstu nejaušas adatas dūriena traumas un infekciju.**
- **Nelietojiet šo pildspalvveida šļirci bez palīdzības, ja esat akls vai Jums ir slikta redze un nevarat ievērot šos norādījumus.** Saņemiet palīdzību no cilvēka ar labu redzi, kurš ir apmācīts lietot Kyinsu pildspalvveida šļirci.
- **Vienmēr glabājiet pildspalvveida šļirci un adatas citiem, īpaši bērniem, neredzamā un nepieejamā vietā.**
- **Injicējiet Kyinsu reizi nedēļā. Ja Jūs nelietojat savu Kyinsu kā noteikts, tas var izraisīt pārāk augstu vai pārāk zemu cukura līmeni asinīs.**
- **Ja lietojat vairāk nekā viena veida injicējamās zāles, ir ļoti svarīgi pirms lietošanas pārbaudīt pildspalvveida šļirces etiķetes nosaukumu un koncentrāciju.**
- **Nekādā gadījumā nedodiet pildspalvveida šļirci vai adatas citiem cilvēkiem.**

Pildspalvveida šļirces kopšana

- **Nesasaldejiet Kyinsu. Nelietojiet Kyinsu, ja tas ir bijis sasalis. Izmetiet pildspalvveida šļirci.**
- **Nenometiet pildspalvveida šļirci vai nedauziet to pret cietām virsmām.**
- **Izvairieties pakļaut Kyinsu tiešai saules gaismai.**
- **Sargājiet Kyinsu no karstuma, mikroviļņu krāsnīm un no gaismas.**
- **Nemēģiniet salabot pildspalvveida šļirci vai to izjaukt.**
- **Nepakļaujiet pildspalvveida šļirci putekļu, netīrumu vai šķidruma iedarbībai.**
- **Pildspalvveida šļirci nedrīkst mazgāt, mērcēt vai ieelļot.** To var tīrīt ar maigu mazgāšanas līdzekli uz samitrinātas drānas.
- **Lai iepazītos ar pildspalvveida šļirces uzglabāšanas nosacījumiem, skatiet šīs lietošanas instrukcijas aizmugurējo daļu.**