

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kyinsu (700 eenheden + 2 mg)/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 ml oplossing bevat 700 eenheden insuline icodec* en 2 mg semaglutide*.

Elke voorgevulde pen bevat 300 eenheden insuline icodec en 0,86 mg semaglutide in 0,43 ml oplossing.

Elke voorgevulde pen bevat 700 eenheden insuline icodec en 2 mg semaglutide in 1 ml oplossing.

Elke voorgevulde pen bevat 1.050 eenheden insuline icodec en 3 mg semaglutide in 1,5 ml oplossing.

10 dosisstappen bevatten 10 eenheden insuline icodec en 0,029 mg semaglutide.

*Geproduceerd in *Saccharomyces cerevisiae* met behulp van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (FlexTouch).

Heldere, kleurloze of nagenoeg kleurloze isotone oplossing met een pH van ongeveer 7,4.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kyinsu is geïndiceerd voor de behandeling van volwassenen met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende onder controle is met basale insuline of glucagonachtige peptide-1 (GLP-1)-receptoragonisten als toevoeging aan dieet en lichaamsbeweging in aanvulling op orale antidiabetica. Zie rubriek 4.4, 4.5 en 5.1 voor onderzoeksresultaten met betrekking tot combinaties, effecten op glykemische controle en de onderzochte populaties.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Kyinsu wordt eenmaal per week toegediend via subcutane toediening.

Kyinsu is bedoeld voor toediening op dezelfde dag van de week. Kyinsu kan op elk moment van de dag worden toegediend.

Kyinsu wordt toegediend in dosisstappen.

Tien (10) dosisstappen bevatten 10 eenheden insuline icodec en 0,029 mg semaglutide.

De dosisteller op de pen geeft het aantal dosisstappen aan.

De maximale aanbevolen wekelijkse dosis is 350 dosisstappen, d.w.z. 350 eenheden insuline icodec en 1 mg semaglutide.

Kyinsu moet worden gedoseerd volgens de behoeften van de individuele patiënt. Het wordt aanbevolen om de glykemische controle te optimaliseren door de dosis aan te passen op basis van zelf-gemonitorde nuchtere plasmaglucosespiegels.

Vanwege de lange halfwaardetijd van Kyinsu wordt aanpassing van de dosis afgeraden bij acute ziekte, en ook wanneer patiënten korte-termijn-veranderingen aanbrengen in de mate van lichaamsbeweging of hun gebruikelijke dieet. In deze situaties moeten patiënten geïnstrueerd worden om hun zorgverlener te raadplegen voor verdere begeleiding bij andere mogelijke aanpassingen, bijv. glucose-inname of veranderingen in andere glucoseverlagende geneesmiddel(en).

Initiatie van Kyinsu

Behandeling met een basale insuline of GLP-1-receptoragonist moet worden stopgezet voordat met Kyinsu wordt begonnen. De aanbevolen startdosis Kyinsu is 40 dosisstappen (40 eenheden insuline icodec en 0,114 mg semaglutide), gevolgd door individuele wekelijkse dosisaanpassingen. Frequentie glucosemonitoring wordt aanbevolen tijdens de overstap en in de daaropvolgende weken.

Wanneer Kyinsu wordt toegevoegd aan behandeling met sulfonylureumderivaten moet stopzetting of een verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat worden overwogen.

Overschakelen van een dagelijkse basale insuline of een dagelijkse GLP-1-receptoragonist

Bij overstap van een dagelijkse basale insuline, of een dagelijkse GLP-1-receptoragonist dient behandeling met Kyinsu te worden gestart op de dag na de laatst toegediende dosis van het vorige dagelijkse schema (zie rubriek 4.4).

Bij het overschakelen van een dagelijkse basale insuline naar Kyinsu kunnen aanpassingen van andere antidiabetica worden overwogen. Bloedglucose moet nauwgezet worden gemonitord (zie rubriek 4.4).

Overschakelen van eenmaal per week basale insuline

Er is geen ervaring met de overschakeling van een wekelijkse basale insuline naar Kyinsu. Bij overstap van een wekelijkse basale insuline moet het tijdstip van initiatie van de behandeling met Kyinsu gebaseerd zijn op de nuchtere plasmaglucose van de individuele patiënt een week na de laatst toegediende dosis van wekelijkse basale insuline.

Overschakelen van eenmaal per week GLP-1-receptoragonist

Bij overschakelen van een wekelijkse GLP-1-receptoragonist moet de behandeling met Kyinsu een week na de laatst toegediende dosis van de vorige wekelijkse behandeling met de GLP-1-receptoragonist worden gestart.

Dosistitratie

Kyinsu moet worden gedoseerd volgens de behoeften van de individuele patiënt.

Het wordt aanbevolen om de glykemische controle middels dosisaanpassing eenmaal per week te optimaliseren op basis van nuchtere plasmaglucose (zie rubriek 5.1).

Aanpassing van de dosis dient te gebeuren op basis van de zelf-gemonitorde nuchtere plasmaglucose op de dag van titratie en de twee voorafgaande dagen.

Gemiste dosis

Als een dosis wordt gemist, dient deze zo snel mogelijk te worden toegediend. Als dat nog binnen 3 dagen na de gemiste dosis is, kan de patiënt zijn oorspronkelijke eenmaalwekelijkse doseerschema hervatten.

Als er meer dan 3 dagen zijn verstreken, dient de gemiste dosis nog steeds zo snel mogelijk te worden toegediend. Het eenmaal per week doseerschema wordt dan gewijzigd naar de dag van de week

waarop de gemiste dosis is toegediend. Indien de oorspronkelijke dag van eenmaal per week toediening moet worden gehandhaafd, kan de tijd tussen de volgende doses geleidelijk worden verlengd om uiteindelijk dezelfde toedieningsdag te verkrijgen.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing vereist voor oudere patiënten (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met nierinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met nierinsufficiëntie wordt frequentere glucosecontrole aanbevolen.

Kyinsu wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met nierziekte in het eindstadium, vanwege beperkte gegevens met de monocomponent semaglutide (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met leverinsufficiëntie (zie rubriek 5.2). Bij patiënten met leverinsufficiëntie wordt frequentere glucosecontrole aanbevolen.

Ervaring met het gebruik van Kyinsu bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie is beperkt.

Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van deze patiënten met Kyinsu.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Kyinsu bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Uitsluitend voor subcutaan gebruik.

Kyinsu mag niet intraveneus worden toegediend, omdat dit kan leiden tot ernstige hypoglykemie.

Kyinsu mag niet intramusculair worden toegediend, omdat dat de absorptie kan veranderen.

Kyinsu mag niet worden gebruikt in insuline-infuuspompen.

Kyinsu mag niet uit de patroon van de voorgevulde pen in een spuit worden opgetrokken (zie rubriek 4.4).

Kyinsu wordt subcutaan toegediend via een injectie in de dij, de bovenarm of de buikwand.

Injectieplaatsen binnen hetzelfde gebied moeten altijd worden afgewisseld om het risico op lipodystrofie en cutane amyloïdose te verminderen (zie rubriek 4.4).

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om altijd een nieuwe naald te gebruiken. Hergebruik van naalden verhoogt het risico op verstopte naalden, wat onderdosering kan veroorzaken. In het geval van verstopte naalden moeten patiënten de instructies volgen die beschreven staan in de gebruiksaanwijzing aan het eind van de bijsluiter (zie rubriek 6.6).

Kyinsu is verkrijgbaar in een voorgevulde pen.

De dosisteller toont het aantal dosisstappen Kyinsu dat geïnjecteerd moet worden.

Er is geen herberekening van de dosis nodig.

De voorgevulde pennen van Kyinsu kunnen de volgende doses leveren:

- De voorgevulde pen van 0,43 ml levert 10–300 dosisstappen in één injectie met verhogingen van 10 dosisstappen.
- De voorgevulde pen van 1 ml levert 10–350 dosisstappen in één injectie met verhogingen van 10 dosisstappen.
- De voorgevulde pen van 1,5 ml levert 10–350 dosisstappen in één injectie met verhogingen van 10 dosisstappen.

Voor meer informatie voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Algemeen

Kyinsu mag niet worden gebruikt bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of voor de behandeling van diabetische ketoacidose.

Er is geen therapeutische ervaring bij patiënten met congestief hartfalen *New York Heart Association* (NYHA) klasse IV.

Hypoglykemie

Hypoglykemie kan optreden als de dosis Kyinsu hoger is dan vereist is (zie rubriek 4.5, 4.8 en 4.9). Het overslaan van een maaltijd of ongeplande, inspannende lichaamsbeweging kan leiden tot hypoglykemie.

Ernstige hypoglykemie kan leiden tot verlies van het bewustzijn en/of insulpen en kan een tijdelijke of permanente beschadiging van de hersenfunctie of zelfs de dood tot gevolg hebben.

De symptomen van hypoglykemie treden meestal plotseling op. Dit kunnen onder andere zijn: koud zweet, koele bleke huid, vermoeidheid, nervositeit of tremor, angst, ongewone vermoeidheid of zwakte, verwardheid, concentratieproblemen, slaperigheid, overmatige honger, veranderingen in het gezichtsvermogen, hoofdpijn, misselijkheid en hartkloppingen.

Patiënten bij wie de bloedglucoseregulatie sterk is verbeterd (bijv. door intensievere behandeling) kunnen een verandering ervaren in hun gebruikelijke waarschuwingssymptomen van hypoglykemie en moeten dienovereenkomstig worden geadviseerd. De gebruikelijke waarschuwingssymptomen van hypoglykemie kunnen verdwijnen bij patiënten met langdurige diabetes.

Factoren die de gevoeligheid voor hypoglykemie vergroten, vereisen bijzonder nauwlettende monitoring. Deze omvatten verandering in lichamelijke activiteit, verandering in dieet of gemiste maaltijden, alcoholgebruik, gelijktijdige behandeling met bepaalde andere geneesmiddelen (zie rubriek 4.5), ziekte, verbeterde insulinegevoeligheid (bijv. door verwijdering van stressfactoren of gewichtsverandering), verandering in het injectiegebied en bepaalde ongecompenseerde endocriene aandoeningen.

Het langdurige effect van basale insulines kan het herstel van hypoglykemie vertragen. Na het ontstaan van een hypoglykemische episode wordt de patiënt aanbevolen om de bloedglucose nauwgezet te meten tot herstel.

Gastro-intestinale bijwerkingen

Gebruik van GLP-1-receptoragonisten als semaglutide, een monocomponent van Kyinsu, kan gepaard gaan met gastro-intestinale bijwerkingen (zie rubriek 4.8). Dit moet worden overwogen bij de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie, omdat misselijkheid, braken en diarree dehydratie kunnen veroorzaken waardoor de nierfunctie kan verslechteren. Patiënten dienen geïnformeerd te worden over het potentiële risico op dehydratie met betrekking tot gastro-intestinale bijwerkingen en dienen voorzorgsmaatregelen te nemen om een vochttekort te voorkomen.

Aspiratie in verband met algehele anesthesie of diepe sedatie

Er zijn gevallen van pulmonale aspiratie gemeld bij patiënten die GLP-1-receptoragonisten toegediend kregen tijdens algehele anesthesie of diepe sedatie. Daarom moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op residuale maaginhoud als gevolg van vertraagde maaglediging (zie rubriek 4.8) alvorens over te gaan tot procedures met algehele anesthesie of diepe sedatie.

Hyperglykemie

De incidentie van hyperglykemische voorvallen was verhoogd met Kyinsu in vergelijking met insuline glargine gecombineerd met insuline aspart (4,1% versus 1,2%) en met insuline icodec (respectievelijk 4,2% versus 2,6%). Met Kyinsu werden de meeste hyperglykemische voorvallen gemeld tijdens de eerste 12 weken van de behandeling. Bij patiënten die eerder werden behandeld met hogere dagelijkse basale insulinedoses (≥ 40 E) vóór het onderzoek en die een hogere geglyceerde hemoglobine A_{1c} (HbA_{1c}) ($\geq 8,5\%$) hadden bij de baseline, steeg de nuchtere plasmaglucose tot 3 mmol/l binnen de eerste twee weken na initiatie van Kyinsu, waarna deze waarden begonnen te dalen en terugkeerden naar de baselinewaarden in week 7-9 en het glykemische doel ($< 7,2$ mmol/l) bereikten in week 14-17. Tijdens initiatie van de behandeling dient de bloedglucosewaarde van de patiënt nauwgezet te worden gemonitord. De aanvankelijke toenames in nuchtere plasmaglucose verdwijnen na voorgezette titratie (zie rubriek 4.2).

Ontoereikende dosering en/of stopzetting van antidiabetica kan leiden tot hyperglykemie en mogelijk tot diabetische ketoacidose. Bovendien kan gelijktijdige ziekte, vooral infecties, leiden tot hyperglykemie en daardoor een verhoogde behoefte aan antidiabetische behandeling veroorzaken.

Gewoonlijk ontwikkelen de eerste symptomen van hyperglykemie zich geleidelijk gedurende een periode van uren of dagen. Deze symptomen kunnen zijn: dorst, frequentere mictie, misselijkheid, braken, sufheid, een rode droge huid, een droge mond, gebrek aan eetlust; ook kan de adem naar aceton ruiken. Onbehandelde hyperglykemie kan uiteindelijk leiden tot diabetische ketoacidose. Dit kan de dood tot gevolg hebben. In gevallen van ernstige hyperglykemie moet toediening van snelwerkende insuline worden overwogen.

Acute pancreatitis

Acute pancreatitis is waargenomen bij gebruik van GLP-1-receptoragonisten, waaronder semaglutide (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten worden geïnformeerd over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis. Als er een vermoeden van pancreatitis bestaat, moet de behandeling met Kyinsu worden gestaakt; indien bevestigd, mag Kyinsu niet opnieuw worden gestart. Voorzichtigheid is geboden bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.

Diabetische retinopathie

Bij patiënten met diabetische retinopathie die met insuline en semaglutide werden behandeld, is eerder een verhoogd risico op het ontwikkelen van complicaties van diabetische retinopathie waargenomen. Patiënten met een medische voorgeschiedenis van diabetische retinopathie moeten daarom nauwlettend worden gemonitord en behandeld volgens de klinische richtlijnen. Snelle verbetering in glucosecontrole is in verband gebracht met een tijdelijke verslechtering van diabetische retinopathie (zie rubriek 4.8), maar andere mechanismen kunnen niet worden uitgesloten. Er is geen ervaring met

Kyinsu bij patiënten met ongecontroleerde en mogelijk instabiele diabetische retinopathie of maculopathie en Kyinsu wordt daarom niet aanbevolen bij deze patiënten.

Voor patiënten zonder diabetische retinopathie bij aanvang, zie rubriek 4.8.

Overgevoeligheidsreacties

Directe allergische reacties op ofwel insuline icodec of semaglutide kunnen levensbedreigend zijn.

In klinische onderzoeken naar Kyinsu zijn overgevoeligheidsreacties gemeld bij patiënten die met Kyinsu werden behandeld (zie rubriek 4.8).

Lipodystrofie en cutane amyloidose (reacties op de injectieplaats)

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om de injectieplaats continu te roteren om het risico op ontwikkeling van lipodystrofie en cutane amyloidose te verminderen (zie rubriek 4.8). Er bestaat een mogelijk risico op vertraagde insulineabsorptie en verslechterde glykemische controle na insuline-injecties op plaatsen met deze bijwerkingen. Er is gemeld dat een plotselinge verandering van injectieplaats naar een niet-aangedaan gebied resulteerde in hypoglykemie. Bloedglucosemonitoring wordt aanbevolen na verandering in injectieplaats van een aangetast naar een niet-aangetast gebied, en dosisaanpassing van antidiabetica kan worden overwogen.

Combinatie van pioglitazon en insulines

Er zijn gevallen van hartfalen gemeld wanneer pioglitazon werd gebruikt in combinatie met insuline, in het bijzonder bij patiënten met risicofactoren voor het ontwikkelen van congestief hartfalen. Hier moet rekening mee worden gehouden als behandeling met de combinatie van pioglitazon en Kyinsu wordt overwogen. Als de combinatie wordt gebruikt, moeten patiënten worden geobserveerd op tekenen en symptomen van congestief hartfalen, gewichtstoename en oedeem. Pioglitazon moet worden stopgezet als er een verslechtering van de hartsymptomen optreedt.

Vermijden van medicatiefouten

Patiënten moeten worden geïnstrueerd om altijd het etiket op de voorgevulde pen te controleren vóór elke injectie om onbedoelde verwisselingen tussen Kyinsu en andere injecteerbare diabetesgeneesmiddelen te voorkomen.

Patiënten moeten een visuele controle doen van de ingestelde dosisstappen op de dosisteller van de voorgevulde pen. Patiënten die blind of slechtziend zijn, moeten worden geïnstrueerd om altijd hulp/assistentie te krijgen van een andere persoon die goed kan zien en getraind is in het gebruik van de voorgevulde pen.

Om doseringsfouten en mogelijke overdosering te vermijden, mogen patiënten en zorgverleners nooit een spuit gebruiken om het geneesmiddel uit de patroon van de voorgevulde pen op te trekken.

In het geval van verstopte naalden moeten patiënten de instructies volgen die beschreven staan in de gebruiksaanwijzing aan het eind van de bijsluiter.

Overschakelen van een andere injecteerbare diabetesbehandeling naar wekelijks Kyinsu

Tijdens het overschakelen van een andere injecteerbare diabetesbehandeling kunnen medicatiefouten optreden, zoals bijvoorbeeld overdosering of doseringsfouten. Deze fouten kunnen leiden tot hypoglykemie, hyperglykemie of gastro-intestinale bijwerkingen. Patiënten die overschakelen van een dagelijkse of wekelijkse injecteerbare diabetesbehandeling moeten worden geïnstrueerd om te controleren dat ze eenmaal per week de juiste voorgeschreven dosis injecteren. Patiënten die niet zeker

zijn van de juiste dosis moeten worden geïnstrueerd om hun zorgverlener te raadplegen voor verdere begeleiding.

Immunogeniciteit

Toediening van Kyinsu kan de vorming van antilichamen tegen insuline icodec en/of semaglutide veroorzaken. In zeldzame gevallen kan de aanwezigheid van dergelijke antilichamen een aanpassing van de dosis Kyinsu noodzakelijk maken om een neiging tot hyperglykemie of hypoglykemie te corrigeren (zie rubriek 5.1 en 5.2).

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen klinische onderzoeken uitgevoerd naar mogelijke interacties van Kyinsu met geneesmiddelen, voeding of alcohol. Interacties met andere geneesmiddelen die vastgesteld zijn met het gebruik van de monocomponenten insuline icodec en semaglutide, worden hieronder weergegeven.

Insuline icodec

Van een aantal geneesmiddelen is bekend dat ze een wisselwerking hebben met het glucosemetabolisme.

Stoffen die de insulinebehoefte kunnen verminderen

Antidiabetica, GLP-1-receptoragonisten, sulfonyleureumderivaten, monoamineoxidaseremmers (MAO-remmers), bètablokkers, angiotensineconverterend-enzymremmers (ACE-remmers), salicylaten, anabole steroïden en sulfonamiden.

Stoffen die de insulinebehoefte kunnen verhogen

Orale anticonceptiva, thiaziden, glucocorticoïden, schildklierhormonen, sympathicomimetica, groeihormoon en danazol.

Octreotide/lanreotide kan de insulinebehoefte verhogen of verlagen.

Alcohol kan het hypoglykemische effect van insuline versterken of verminderen.

Bètablokkers kunnen de symptomen van hypoglykemie maskeren.

Semaglutide

Semaglutide kan de maaglediging vertragen en kan mogelijk de absorptie van gelijktijdig toegediende orale geneesmiddelen beïnvloeden. Het mogelijke effect van semaglutide op de absorptie van gelijktijdig toegediende orale geneesmiddelen werd onderzocht voor semaglutide 1 mg bij steady-state blootstelling.

Er werden geen klinisch relevante geneesmiddelinteracties met semaglutide waargenomen op basis van de beoordeelde geneesmiddelen (warfarine en andere coumarinederivaten, paracetamol, orale anticonceptiemiddelen, atorvastatine, digoxine en metformine). Daarom is er geen dosisaanpassing nodig wanneer deze geneesmiddelen gelijktijdig worden toegediend met semaglutide.

- Warfarine en andere coumarinederivaten: bij het instellen van de behandeling met semaglutide bij patiënten die warfarine of andere coumarinederivaten gebruiken, wordt frequente controle van de INR aanbevolen. Semaglutide veranderde de totale blootstelling aan of de $C_{\max}$ van R- en S-warfarine niet na een enkele dosis warfarine (25 mg). De farmacodynamische effecten van warfarine zoals gemeten met de internationale genormaliseerde ratio (INR) werden niet op een klinisch relevante manier beïnvloed. Er zijn echter gevallen van verminderde INR gemeld tijdens gelijktijdig gebruik van acenocoumarol en semaglutide.
- Paracetamol: semaglutide vertraagt de snelheid van maaglediging zoals vastgesteld door farmacokinetiek van paracetamol tijdens een gestandaardiseerde maaltijdtest. De $AUC_{0-60 \text{ min}}$ en $C_{\max}$ van paracetamol daalden met respectievelijk 27% en 23% na gelijktijdig gebruik van semaglutide 1 mg. De totale paracetamolblootstelling (AUC_{0-5h}) werd niet beïnvloed. Bij semaglutide werd geen klinisch relevant effect op paracetamol waargenomen. Er is geen dosisaanpassing van paracetamol nodig bij toediening met semaglutide.
- Orale anticonceptiemiddelen: semaglutide zal naar verwachting de werking van orale anticonceptiva niet verminderen, aangezien semaglutide de totale blootstelling aan ethinylestradiol en levonorgestrel niet in een klinisch relevante mate veranderde toen gelijktijdig met semaglutide een oraal contraceptivum (0,03 mg ethinylestradiol/0,15 mg levonorgestrel) werd toegediend. Blootstelling aan ethinylestradiol werd niet beïnvloed; bij steady state werd een stijging van 20% waargenomen voor blootstelling aan levonorgestrel. De $C_{\max}$ werd voor geen van de stoffen beïnvloed.
- Atorvastatine: semaglutide veranderde de totale blootstelling aan atorvastatine niet na toediening van een enkelvoudige dosis atorvastatine (40 mg). De $C_{\max}$ van atorvastatine daalde met 38%. Dit werd beoordeeld als niet klinisch relevant.
- Digoxine: semaglutide veranderde de totale blootstelling aan of de $C_{\max}$ van digoxine niet na een enkelvoudige dosis digoxine (0,5 mg).
- Metformine: semaglutide veranderde de totale blootstelling aan of de $C_{\max}$ van metformine niet na een dosering van 500 mg tweemaal daags gedurende 3,5 dagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Er is voor Kyinsu geen informatie beschikbaar over vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding. De waarschuwingen en voorzorgen die voor de monocomponenten zijn vastgesteld, worden hieronder weergegeven.

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens en tot en met 2 maanden na de behandeling met Kyinsu.

Zwangerschap

Er is geen klinische ervaring met het gebruik van insuline icodec bij zwangere vrouwen. Reproductieonderzoeken met insuline icodec bij dieren hebben geen effecten aangetoond met betrekking tot embryotoxiciteit en teratogeniciteit.

Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van semaglutide bij zwangere vrouwen. Uit reproductieonderzoek met semaglutide bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Vanwege de bevindingen bij dieren voor semaglutide en de beperkte klinische ervaring mag Kyinsu niet tijdens de zwangerschap gebruikt worden.

Als een patiënt zwanger wil worden of zwanger wordt, moet Kyinsu worden stopgezet.

Kyinsu moet ten minste 2 maanden vóór een geplande zwangerschap worden stopgezet vanwege de lange halfwaardetijd (zie rubriek 5.2).

Borstvoeding

Het is niet bekend of insuline icodec in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare farmacodynamische/toxicologische gegevens bij ratten blijkt dat insuline icodec in melk wordt uitgescheiden. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten.

Bij zogende ratten werd semaglutide uitgescheiden in de melk. Risico voor een kind dat borstvoeding krijgt, kan niet worden uitgesloten.

Vanwege de bevinding bij zogende ratten voor monocomponenten mag Kyinsu niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van insuline icodec op de vruchtbaarheid bij mensen is niet bekend. Uit reproductieonderzoek met insuline icodec bij dieren zijn geen nadelige effecten op de vruchtbaarheid gebleken.

Het effect van semaglutide op de vruchtbaarheid bij mensen is niet bekend. Semaglutide had geen effect op de vruchtbaarheid bij mannetjesratten. Bij vrouwtjesratten werden een toename van de oestruslengte en een kleine vermindering van het aantal ovulaties waargenomen bij doses die geassocieerd zijn met verlies van lichaamsgewicht van het moederdier (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Kyinsu heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

Het vermogen van de patiënt om zich te concentreren en te reageren kan worden aangetast als gevolg van hypoglykemie of hyperglykemie of, bijvoorbeeld, als gevolg van een visuele beperking. Dit kan gevaar opleveren in die omstandigheden waar deze vermogens van groot belang zijn (bijvoorbeeld het besturen van voertuigen of bedienen van machines).

Aan patiënten dient geadviseerd te worden om maatregelen te nemen om hypoglykemie te vermijden tijdens het besturen van voertuigen. Dit is vooral belangrijk voor patiënten met verminderde of afwezige herkenning van de waarschuwingssymptomen van hypoglykemie of voor patiënten die frequente episoden van hypoglykemie hebben. Onder dergelijke omstandigheden dient overwogen te worden of het raadzaam is een voertuig te besturen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Over het algemeen is het veiligheidsprofiel voor insuline icodec/semaglutide consistent met het veiligheidsprofiel van de monocomponenten. De vaakst gemelde bijwerkingen tijdens de behandeling met insuline icodec/semaglutide zijn hypoglykemie en gastro-intestinale bijwerkingen, waaronder 20,1% misselijkheid en 13,8% diarree (zie de rubriek 'Beschrijving van bepaalde bijwerkingen').

Tabel met lijst van bijwerkingen

Het klinische ontwikkelingsprogramma van insuline icodec/semaglutide includeerde 1.325 patiënten die behandeld werden met insuline icodec/semaglutide in klinische fase 3a-onderzoeken die elk 52 weken duurden.

Bijwerkingen in verband met insuline icodec/semaglutide verkregen uit klinisch onderzoek worden opgesomd in de tabel hieronder. De bijwerkingen zijn gecodeerd naar voorkeurstermen (*preferred terms*, PT's) onder de MedDRA-systeem/orgaanklasse (*system organ class*, SOC) en worden gerangschikt volgens frequentie op basis van klinische fase 3a-onderzoeken. De frequentie van de bijwerkingen wordt uitgedrukt volgens de volgende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 1 Bijwerkingen

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen		Overgevoeligheid ¹		Anafylactische reactie ⁷	
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hypoglykemie	Verminderde eetlust			
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn Duizeligheid	Dysgeusie		
Oogaandoeningen		Complicaties van diabetische retinopathie ²			
Hartaandoeningen		Hartfrequentie verhoogd ³			
Maagdarmsstelsel-aandoeningen	Misselijkheid Diarree	Braken Buikpijn ⁴ Abdominale distensie Verstopping Dyspepsie Gastritis Gastro-oesofageale refluxziekte (GERD) Oprispings Winderigheid	Acute pancreatitis Vertraagde maaglediging ⁷		Ingewanden-obstructie ⁸
Lever- en galaandoeningen			Cholelithiasis		
Huid- en onderhuid-aandoeningen				Lipodystrofie Cutane amyloïdose	Angio-oedeem ⁸
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Vermoeidheid	Reactie op de injectieplaats ⁵ Perifeer oedeem ⁶		
Onderzoeken		Lipase verhoogd ⁷ Amylase verhoogd ⁷			

¹Groepsterm voor bijwerkingen gerelateerd aan hypersensitiviteit, zoals uitslag.

²Groepsterm voor bijwerkingen gerelateerd aan diabetische retinopathie.

³Groepsterm voor bijwerkingen gerelateerd aan verhoogde hartslag.

⁴Groepsterm voor bijwerkingen gerelateerd aan buikpijn.

⁵Groepsterm voor bijwerkingen gerelateerd aan reacties op de injectieplaats.

⁶Groepsterm voor bijwerkingen gerelateerd aan perifeer oedeem.

⁷Bijwerkingen waargenomen in fase 3a-onderzoeken met subcutaan semaglutide als monotherapie.

⁸Uit postmarketing bijwerkingenmeldingen van subcutaan semaglutide als monotherapie.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypoglykemie

In klinische fase 3a-onderzoeken met insuline icodec/semaglutide werd ernstige hypoglykemie gedefinieerd als hypoglykemie geassocieerd met ernstige cognitieve beperking waarbij externe hulp nodig is voor herstel, en klinisch significante hypoglykemie werd gedefinieerd als een plasmaglucosewaarde van minder dan 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die eerder met basale insuline werden behandeld, was het percentage patiënten dat ernstige of klinisch significante hypoglykemische episoden meldde 7,1% versus 20,8% (insuline icodec/semaglutide versus insuline icodec) en 10,0% versus 58,5% (insuline icodec/semaglutide versus basale/bolusinsulineschema). Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die eerder met GLP-1-receptoragonisten werden behandeld, was het percentage patiënten dat ernstige of klinisch significante hypoglykemische episoden meldde 3,5% versus 3,8% (insuline icodec/semaglutide versus subcutaan semaglutide).

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die eerder met basale insuline werden behandeld, was het geschatte percentage ernstige of klinisch significante hypoglykemische episoden per patiëntjaar blootstelling (PYE) 0,153 versus 0,68 (insuline icodec/semaglutide versus insuline icodec) en 0,257 versus 2,18 (insuline icodec/semaglutide versus basale/bolusinsulineschema). Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die eerder werden behandeld met GLP-1-receptoragonisten was het geschatte aantal ernstige of klinisch significante hypoglykemische episoden per PYE 0,04 versus 0,033 (insuline icodec/semaglutide versus subcutaan semaglutide).

Gastro-intestinale bijwerkingen

In klinische fase 3a-onderzoeken trad misselijkheid op bij 20,1%, diarree bij 13,8%, braken bij 9,1% van de patiënten die werden behandeld met insuline icodec/semaglutide.

Bij patiënten die eerder met GLP-1-receptoragonisten werden behandeld, was het percentage patiënten dat misselijkheid meldde 11,7% met insuline icodec/semaglutide vergeleken met 11,5% met subcutaan semaglutide, diarree 11,1% versus 12,4%, en braken respectievelijk 5,3% versus 6,5%. Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die eerder met basale insuline werden behandeld, was het percentage patiënten dat misselijkheid meldde 23,8% met insuline icodec/semaglutide vergeleken met 3,9% met insuline icodec, diarree 15,8% versus 7,3%, en braken respectievelijk 10,6% versus 2,6%. Het percentage patiënten dat misselijkheid meldde was 21,8% met insuline icodec/semaglutide vergeleken met 2,4% met een basale/bolusinsulineschema, diarree 12,6% versus 5,5%, en braken respectievelijk 10,0% versus 2,7%.

De meeste voorvallen waren licht tot matig van ernst, met een mediane duur van 2-4 dagen, en meldingen van voorvallen namen in de loop van de tijd af. De bijwerkingen leidden tot stopzetting van de behandeling bij 2,5%, onderbrekingen bij 1,7% en een verlaagde dosis bij 4,2% van de patiënten.

Complicaties van diabetische retinopathie

Een 2 jaar durende klinische studie met subcutane semaglutide onderzocht 3.297 patiënten met diabetes type 2, met een hoog cardiovasculair risico, een lange diabetesduur en een slecht gereguleerde bloedglucose. In deze studie kwamen beoordeelde complicaties van diabetische retinopathie vaker voor bij patiënten behandeld met subcutane semaglutide (3,0%) dan bij patiënten behandeld met

placebo (1,8%). Dit werd waargenomen bij met insuline behandelde patiënten met een bekende diabetische retinopathie. Het behandelingsverschil trad vroeg op en bleef gedurende de studie bestaan.

In de insuline icodec/semaglutide fase 3a-onderzoeken met een behandelingsduur van 52 weken bij 2.637 patiënten met langdurige diabetes mellitus type 2 werden bijwerkingen gerelateerd aan diabetische retinopathie gemeld bij 9,3% van de deelnemers behandeld met insuline icodec/semaglutide en 8,1% van de deelnemers behandeld met comparatoren. Bij deelnemers zonder diabetische retinopathie bij aanvang van het onderzoek werden bij 5,2% in de insuline icodec/semaglutide-groep en bij 3,8% in de vergelijkingsgroep gevallen van diabetische retinopathie in week 52 waargenomen. De meeste voorvallen waren licht of matig, zonder tekenen/symptomen en werden bij de oogcontrole aan het einde van het onderzoek ontdekt.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Lipodystrofie (waaronder lipohypertrofie, lipoatrofie) en cutane amyloïdose kunnen optreden op de injectieplaats en kunnen de plaatselijke insuline-absorptie vertragen. Het continu afwisselen van de injectieplaats binnen eenzelfde gebied kan helpen deze reacties te verminderen of te voorkomen (zie rubriek 4.4).

Verhoogde hartslag

Een verhoogde hartslag is waargenomen met GLP-1-receptoragonisten. In de semaglutide-naïeve populatie in twee van de fase 3a-onderzoeken waren de geschatte gemiddelde veranderingen in hartslag met insuline icodec/semaglutide respectievelijk 1,59 bpm versus -0,12 bpm (insuline icodec/semaglutide versus insuline icodec) en 1,11 bpm versus 0,67 bpm (insuline icodec/semaglutide versus basale/bolusinsulineschema). Het fase 3a-onderzoek waarin insuline icodec/semaglutide werd vergeleken met semaglutide toonde een geschatte gemiddelde verandering in de hartslag van -1,11 bpm voor insuline icodec/semaglutide en -0,40 bpm voor semaglutide.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Hypoglykemie en gastro-intestinale bijwerkingen kunnen optreden als een patiënt meer Kyinsu krijgt toegediend dan nodig.

Hypoglykemie kan zich ontwikkelen in opeenvolgende stadia:

- Episoden van lichte hypoglykemie kunnen worden behandeld door orale toediening van glucose of andere suikerhoudende producten. Het wordt daarom aanbevolen dat de patiënt altijd suikerhoudende producten bij zich heeft.
- Episoden van ernstige hypoglykemie, waarbij de patiënt niet in staat is zichzelf te behandelen, kunnen worden behandeld met glucagon dat intramusculair, subcutaan of intranasaal wordt toegediend door iemand die daarin geoefend is, of door intraveneuze toediening van glucose door medisch personeel. Glucose moet intraveneus worden toegediend wanneer de patiënt niet binnen 10 tot 15 minuten reageert op glucagon. Om een recidief te voorkomen, wordt het aanbevolen de patiënt oraal koolhydraten toe te dienen wanneer deze weer bij bewustzijn is.

In geval van gastro-intestinale bijwerkingen moet een passende behandeling worden gestart volgens de klinische tekenen en symptomen van de patiënt. Een langere observatieperiode en behandeling voor gastro-intestinale symptomen kan noodzakelijk zijn, gezien de lange halfwaardetijd van semaglutide van ongeveer 1 week.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, insulines en analogen voor injectie, langwerkend, ATC-code: A10AE57

Werkingsmechanisme

Insuline icodec/semaglutide combineert twee werkzame stoffen met complementaire werkingsmechanismen om de glykemische controle te verbeteren: insuline icodec, een basaal insuline-analoon en semaglutide, een GLP-1-receptoragonist.

Insuline icodec

Een langzaam en stabiel glucoseverlagend effect van insuline icodec wordt aangedreven door albuminebinding en door verminderde binding aan insulinereceptoren en klaring. De verlengde halfwaardetijd van insuline icodec weerspiegelt een depot van insuline icodec in de bloedsomloop en in het interstitiële compartiment, van waaruit insuline icodec langzaam en continu wordt vrijgegeven en zich specifiek aan de insulinereceptor bindt. Wanneer insuline icodec zich aan de humane insulinereceptor bindt, resulteert dat in dezelfde farmacologische effecten als humane insuline.

De primaire werking van insuline, waaronder insuline icodec, is het reguleren van het glucosemetabolisme. Insuline en zijn analogen verlagen de bloedglucose door specifieke insulinereceptoren te activeren om de perifere glucoseopname te stimuleren, vooral door skeletspieren en vet, en om de productie van glucose in de lever te remmen. Insuline remt ook lipolyse en proteolyse en bevordert de eiwitsynthese.

Semaglutide

Semaglutide is een GLP-1-analoon met 94% sequentie gelijkwaardigheid aan humaan GLP-1. Semaglutide fungeert als GLP-1-receptoragonist die zich selectief aan de GLP-1-receptor bindt en deze activeert. Deze receptor is ook het target voor van nature aanwezig GLP-1.

GLP-1 is een fysiologisch hormoon met meervoudige werking in de glucose- en eetlustregulatie, en in het cardiovasculaire systeem. De effecten op glucose en eetlust worden specifiek gemedieerd via GLP-1-receptoren in de pancreas en de hersenen.

Semaglutide verlaagt de bloedglucose op een glucoseafhankelijke manier door stimulatie van de insulinesecretie en verlaging van glucagonsecretie als de bloedglucoseconcentratie hoog is. Het mechanisme achter de bloedglucoseconcentratieverlaging omvat ook een lichte vertraging van de maaglediging in de vroege postprandiale fase. Tijdens hypoglykemie vermindert semaglutide de insulinesecretie terwijl de glucagonsecretie niet wordt belemmerd.

Semaglutide vermindert het lichaamsgewicht en de lichaamsvetmassa door verlaagde energie-inname, gepaard gaand met verminderde eetlust. Bovendien vermindert semaglutide de voorkeur voor vetrijk voedsel.

GLP-1-receptoren komen ook tot expressie in het hart, vaatstelsel, immuunsysteem en in de nieren. Het werkingsmechanisme van semaglutide is waarschijnlijk multifactorieel. Indirecte effecten blijken uit een gunstig effect van semaglutide op plasmalipiden, verlaagde systolische bloeddruk en verminderde ontsteking in klinische onderzoeken, maar er zijn waarschijnlijk ook directe effecten bij betrokken. In dieronderzoek verzwakt semaglutide de ontwikkeling van atherosclerose door progressie van aortaplaque te voorkomen en ontsteking in de plaque te verminderen. Klinische gegevens toonden aan dat semaglutide albuminurie verlaagde bij patiënten met nierziekte.

Farmacodynamische effecten

Insuline icodec/semaglutide

De impact van de combinatie van insuline icodec en semaglutide op de farmacodynamiek van insuline icodec/semaglutide is niet onderzocht in een klinisch farmacologisch onderzoek.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De veiligheid en werkzaamheid van insuline icodec/semaglutide werden geëvalueerd in drie multinationale, gerandomiseerde, actief gecontroleerde, klinische fase 3-onderzoeken met parallelle groepen. In de drie klinische onderzoeken (COMBINE 1-3) was de primaire doelstelling de beoordeling van glykemische controle gemeten door verandering in HbA_{1c} vanaf de baseline tot week 52. Deze onderzoeken werden uitgevoerd met verschillende populaties patiënten met diabetes mellitus type 2, gedefinieerd door hun eerdere diabetesbehandeling. Vergelijkende behandelingen bestonden uit insuline icodec (COMBINE 1) eenmaal per week, subcutaan semaglutide 1 mg (COMBINE 2) en een basaal/bolusschema bestaande uit insuline glargine 100 eenheden/ml en insuline aspart (COMBINE 3).

In alle klinische fase 3-onderzoeken was de aanvangsdosis insuline icodec/semaglutide 40 dosisstappen (wat overeenkomt met 40 eenheden insuline icodec en 0,114 mg semaglutide) en werden de doses eenmaal per week getitreerd met +/- 10 dosisstappen volgens een titratieschema (zie tabel 2).

Tabel 2: Titratieschema van insuline icodec/semaglutide in COMBINE 1-3

Nuchtere plasmaglucose			Dosisaanpassing
Te gebruiken waarde	mmol/l	mg/dl	Dosisstappen
Laagste nuchtere plasmaglucose	< 4,4	< 80	-10
Gemiddelde van nuchtere plasmaglucose	4,4-7,2	80-130	0
	> 7,2	> 130	+10

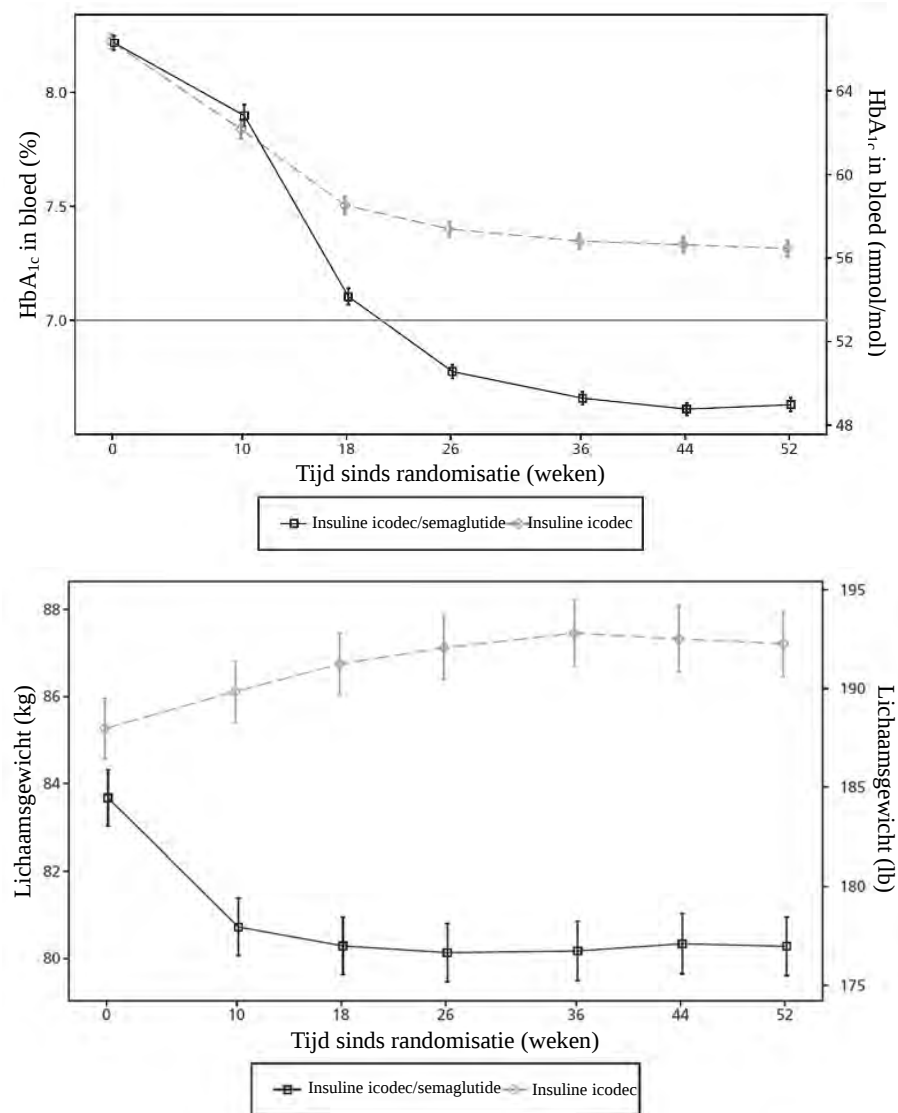
In de klinische fase 3-onderzoeken was de dosisaanpassing gebaseerd op het gemiddelde van drie *self-measured plasma glucose* (SMPG)-waarden vóór het ontbijt, gemeten op de dag van titratie en de twee voorafgaande dagen.

De klinische fase 3-onderzoeken met patiënten met diabetes mellitus type 2 maakten het mogelijk om de huidige niet-insuline diabetesbehandeling op hetzelfde dosisniveau te houden, met uitzondering van gliniden, sulfonylureumderivaten en DPP-4-remmers: die werden stopgezet.

Overschakelen van basale insuline: insuline icodec/semaglutide vergeleken met eenmaal per week basale insuline icodec (Onderzoek 4591- COMBINE 1)

Een 52 weken durend, gerandomiseerd, open-label klinisch onderzoek werd uitgevoerd met patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende onder controle was met basale insuline. Ze werden gerandomiseerd naar insuline icodec/semaglutide of insuline icodec, allemaal met (93,6%) of zonder (6,4%) orale antidiabetica. Bij de baseline hadden de patiënten een gemiddelde diabetesduur van 15,34 jaar, een gemiddelde HbA_{1c} van 8,22% en een gemiddelde BMI van 29,90 kg/m².

De belangrijkste resultaten van het onderzoek worden weergegeven in figuur 1 en tabel 3.



Gemiddelde (symbool) ± standaardfout tot gemiddelde (foutbalken).

Figuur 1 Gemiddelde verandering in HbA_{1c} per behandelingsweek (boven) en lichaamsgewicht per behandelingsweek (onder) – COMBINE 1

Tabel 3 Resultaten van open-label (52 weken) klinisch onderzoek waarin insuline icodec/semaglutide eenmaal per week werd vergeleken met insuline icodec eenmaal per week bij deelnemers met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende onder controle was met dagelijkse basale insuline – COMBINE 1

basale insuline – COMBINE 1		
	insuline icodec/semaglutide	insuline icodec
N (volledige analyseset)	646	645
HbA _{1c} (%)		
Baseline (gemiddeld)	8,22	8,22
Einde van onderzoek*	6,67	7,33
Verandering t.o.v. baseline in week 52*	-1,55	-0,89
Geschat verschil [95%-BI]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	
Patiënten (%) die HbA _{1c} -doelen bereikten		
< 7% zonder hypoglykemie van niveau 2 of 3 en zonder gewichtstoename	55,7	10,2

	insuline icodec/semaglutide	insuline icodec
Geschatte oddsratio [95%-BI]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	
Nuchtere plasmagluucose (FPG) (mmol/l)		
Einde van onderzoek*	6,92	7,06
Verandering t.o.v. baseline in week 52*	-1,68	-1,54
Geschat verschil [95%-BI]	-0,14 [-0,38;0,10] ^b	
Tijd binnen bereik 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Week 48-52*	73,3	61,8
Geschat verschil [95%-BI]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Lichaamsgewicht (kg)		
Baseline (gemiddeld)	83,67	85,26
Verandering t.o.v. baseline in week 52*	-3,70	1,89
Geschat verschil [95%-BI]	-5,59 [-6,14; -5,04] ^a	
Percentages hypoglykemische episoden per PYE*		
Niveau 2 of niveau 3 (% patiënten*)	7,1	20,8
Percentage hypoglykemie	0,153	0,68
Geschatte percentageverhouding [95%-BI]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Wekelijkse dosis basale insuline (E)		
Week 50-52 (gemiddeld)*	182	355
Geschat verschil [95%-BI]	-172 [-190; -155] ^b	

PYE = *patient years of exposure* (patiëntjaren blootstelling)

* Kleinste-kwadratengemiddelde (LS, least squares)

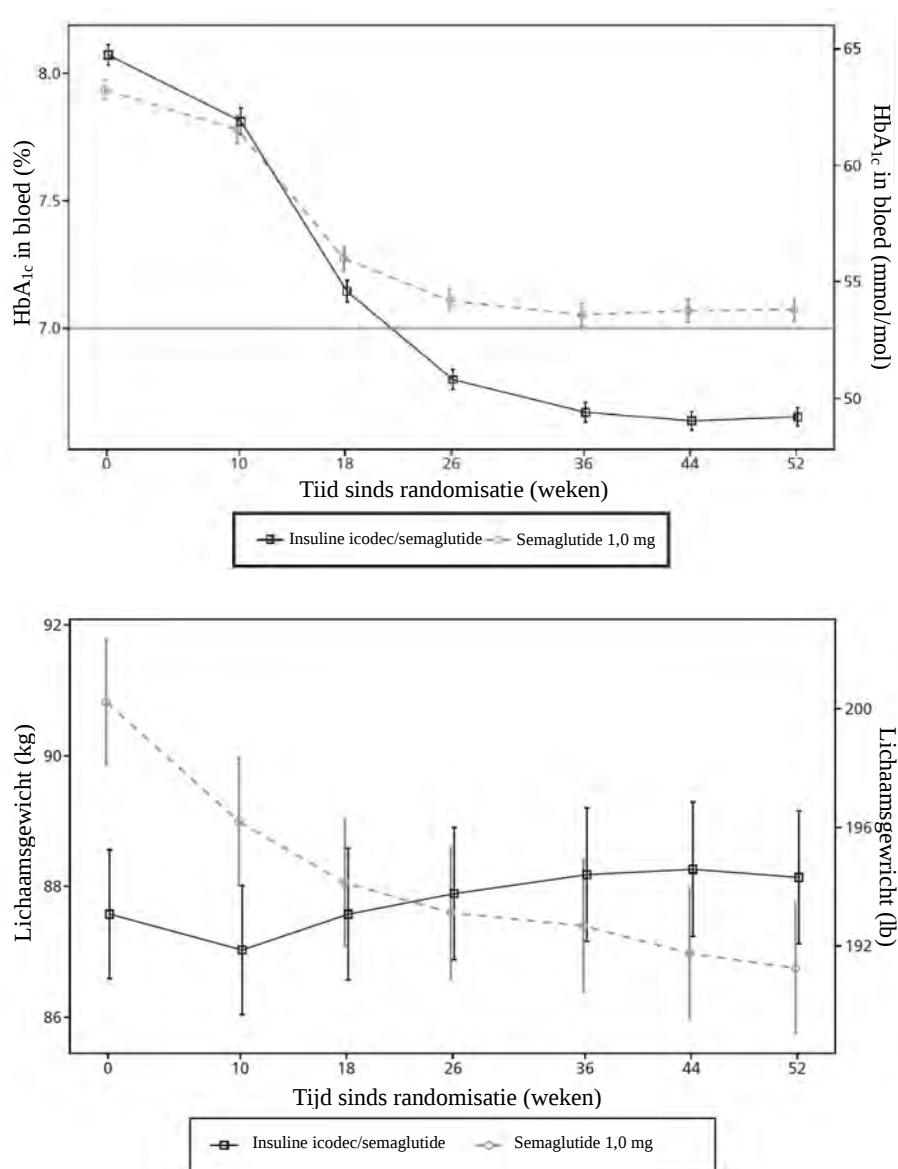
^a Gecontroleerd voor multipliciteit.

^b Niet gecontroleerd voor multipliciteit.

^c 11,5% komt overeen met ongeveer 166 minuten meer binnen bereik per dag.

Overschakelen van GLP-1-receptoragonist: insuline icodec/semaglutide vergeleken met GLP-1-receptoragonist (onderzoek 4592-COMBINE 2)

In een 52 weken durend, gerandomiseerd, open-label klinisch onderzoek werden de veiligheid en werkzaamheid van insuline icodec/semaglutide vergeleken met semaglutide eenmaal per week bij patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende glykemische controle hadden met een GLP-1-receptoragonist. In het onderzoek werd de werkzaamheid van beide behandelingen met (95,6%) of zonder (4,4%) orale antidiabetica beoordeeld. Bij de baseline hadden de patiënten een gemiddelde diabetesduur van 12,64 jaar, een gemiddelde HbA_{1c} van 8,0% en een gemiddelde BMI van 31,11 kg/m².



Gemiddelde (symbool) $\pm$ standaardfout tot gemiddelde (foutbalken).

Figuur 2 Gemiddelde verandering in HbA_{1c} per behandelingsweek (boven) en lichaamsgewicht per behandelingsweek (onder) – COMBINE 2

Tabel 4. Resultaten van open-label (52 weken) klinisch onderzoek waarin insuline icodec/semaglutide eenmaal per week werd vergeleken met semaglutide eenmaal per week bij deelnemers met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende onder controle was met een GLP-1-receptoragonist – COMBINE 2

receptoragonist – COMBINE 2		
	insuline icodec/semaglutide	semaglutide 1 mg
N (volledige analyseset)	342	341
HbA _{1c} (%)		
Baseline (gemiddeld)	8,07	7,93
Einde van onderzoek*	6,65	7,10
Verandering t.o.v. baseline in week 52*	-1,35	-0,90
Geschat verschil [95%-BI]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Patiënten (%) die HbA _{1c} -doelen bereikten		
< 7% zonder hypoglykemie van niveau 2 of 3 en zonder gewichtstoename in week 52*	30,2	40,5

	insuline icodec/semaglutide	semaglutide 1 mg
Geschatte oddsratio [95%-BI]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	
Nuchtere plasmagluucose (FPG) (mmol/l)		
Einde van onderzoek*	6,98	8,05
Verandering t.o.v. baseline*	-2,48	-1,41
Geschat verschil [95%-BI]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Lichaamsgewicht (kg)		
Baseline (gemiddeld)	87,58	90,82
Verandering t.o.v. baseline in week 52*	0,84	-3,70
Geschat verschil [95%-BI]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
Percentages hypoglykemische episoden per PYE*		
Niveau 2 of niveau 3 (% patiënten*)	3,5	3,8
Percentage hypoglykemie	0,0399	0,0334
Geschatte percentageverhouding [95%-BI]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

PYE = *patient years of exposure* (patiëntjaren blootstelling).

* Kleinste-kwadratengemiddelde (LS, least squares)

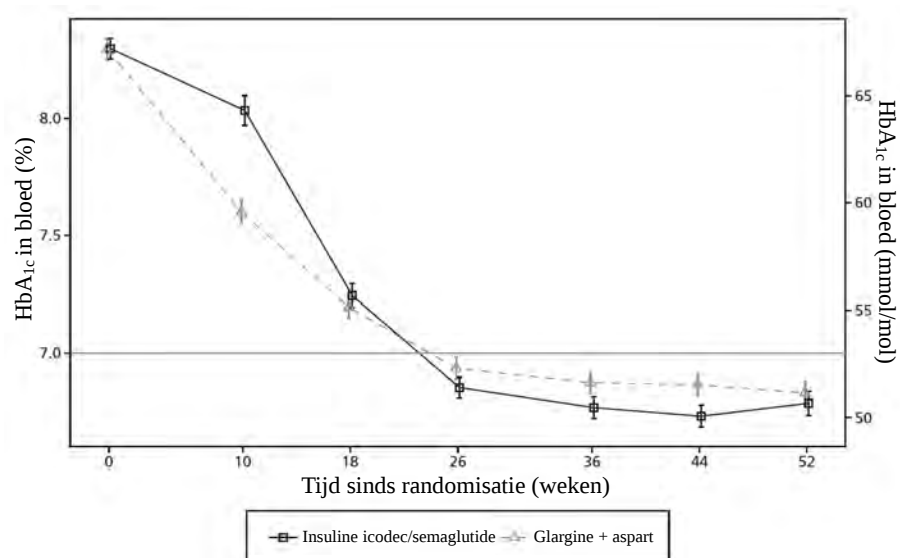
^a Gecontroleerd voor multipliciteit.

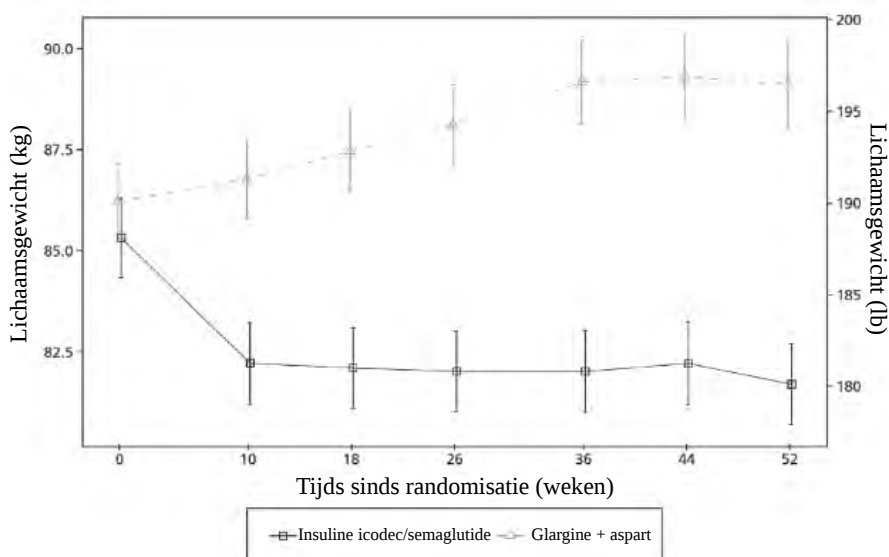
^b Niet gecontroleerd voor multipliciteit.

Overschakelen van insulineschema met basale insuline: insuline icodec/semaglutide vergeleken met een basale/bolusinsulineschema (onderzoek 4593- COMBINE 3)

Een 52 weken durend, gerandomiseerd, open-label klinisch onderzoek werd uitgevoerd met patiënten met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende onder controle was met basale insuline, en die gerandomiseerd werden naar insuline icodec/semaglutide of basale/bolusinsulineschema, allemaal met (95,3%) of zonder (4,7%) orale antidiabetica. Het basale/bolusinsulineschema bestond uit dagelijkse basale insuline (insuline glargine 100 eenheden/ml) in combinatie met bolusinsuline (insuline aspart). Bij de baseline hadden de patiënten een gemiddelde diabetesduur van 14,42 jaar, een gemiddelde HbA_{1c} van 8,30% en een gemiddelde BMI van 30,39 kg/m².

De belangrijkste resultaten van het onderzoek worden weergegeven in figuur 3 en tabel 5.





Gemiddelde (symbool) $\pm$ standaardfout tot gemiddelde (foutbalken).

Figuur 3 Gemiddelde verandering in HbA_{1c} per behandelingsweek (boven) en lichaamsgewicht per behandelingsweek (onder) – COMBINE 3

Tabel 5. Resultaten van open-label (52 weken) klinisch onderzoek waarin insuline icodec/semaglutide eenmaal per week werd vergeleken met dagelijkse insuline glargine gecombineerd met insuline aspart bij deelnemers met diabetes mellitus type 2 die onvoldoende onder controle was met dagelijkse basale insuline – COMBINE 3

	insuline icodec/semaglutide	basaal bolus-insulineschema
N (volledige analyseset)	340	339
HbA _{1c} (%)		
Baseline (gemiddeld)	8,30	8,29
Einde van onderzoek*	6,83	6,89
Verandering t.o.v. baseline in week 52*	-1,47	-1,40
Geschat verschil [95%-BI]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
Patiënten (%) die HbA _{1c} -doelen bereikten		
< 7% zonder hypoglykemie van niveau 2 of 3 en zonder gewichtstoename*	50,1	5,95
Geschatte oddsratio [95%-BI]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	
Nuchtere plasmagluucose (FPG) (mmol/l)		
Einde van onderzoek*	7,12	7,10
Verandering t.o.v. baseline in week 52*	-1,56	-1,58
Geschat verschil [95%-BI]	0,02 [-0,34; 0,38] ^c	
Tijd binnen bereik 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Week 48-52*	68,6	66,4
Geschat verschil [95%-BI]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{c, d}	
Lichaamsgewicht (kg)		
Baseline (gemiddeld)	85,32	86,22
Verandering t.o.v. baseline in week 52*	-3,56	3,16
Geschat verschil [95%-BI]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^b	
Percentages hypoglykemische episoden per PYE*		
Niveau 2 of niveau 3 (% patiënten*)	10,0	58,5
Percentage hypoglykemie	0,257	2,18

	insuline icodec/semaglutide	basaal bolus-insulineschema
Geschatte percentageverhouding [95%-BI]	0,12 [0,08; 0,17] ^b	
Wekelijkse insulinedosis (totaal) (E)		
Week 50-52 (gemiddeld)*	196	466 ^e
Geschat verschil [95%-BI]	-270 [-303; -236] ^b	

PYE = *patient years of exposure* (patiëntjaren blootstelling).

* Kleinste-kwadratengemiddelde (LS, least squares)

^a Gecontroleerd voor multipliciteit. De niet-inferioriteitsmarge 0,3%-punt.

^b Gecontroleerd voor multipliciteit.

^c Niet gecontroleerd voor multipliciteit.

^d 2,21% komt overeen met ongeveer 31 minuten meer tijd die per dag binnen het bereik valt.

^e De totale wekelijkse insulinedosis voor de comparator omvatte bolus- en basale insuline.

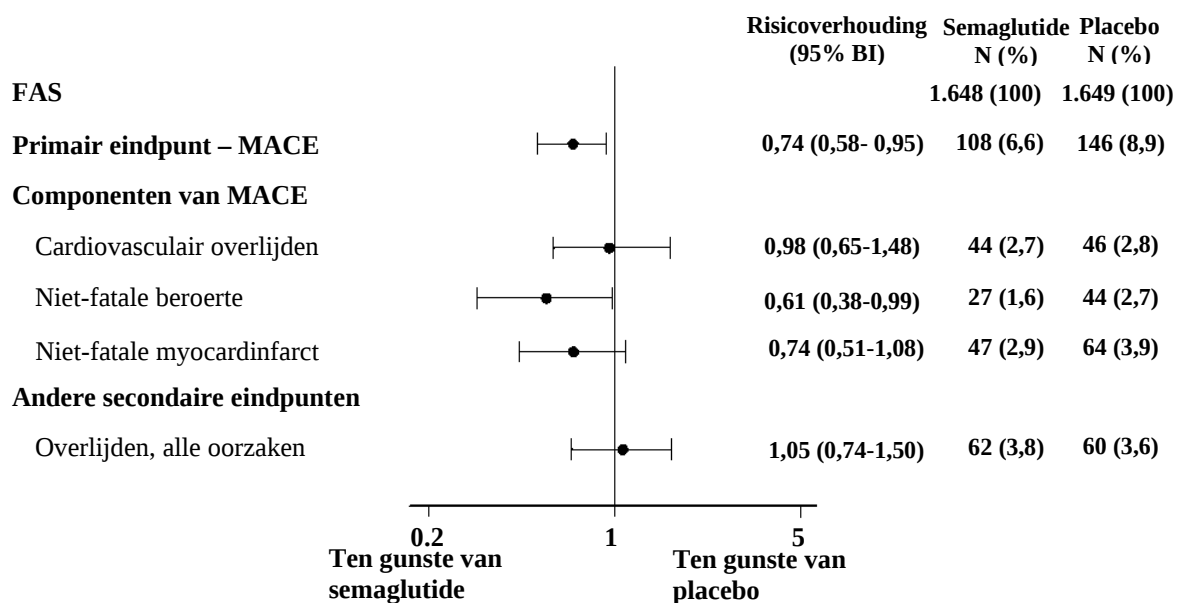
Cardiovasculaire resultaten in het SUSTAIN-programma (semaglutide)

Er zijn geen klinische onderzoeken naar cardiovasculaire resultaten uitgevoerd met insuline icodec/semaglutide. Het effect van semaglutide, een monocomponent van insuline icodec/semaglutide, op cardiovasculaire voorvallen bij volwassenen met diabetes mellitus type 2 bij wie cardiovasculaire (CV) ziekte was vastgesteld of die risico liepen op CV ziekte, werd geëvalueerd in het SUSTAIN 6-onderzoek (cardiovasculaire uitkomstenonderzoek met eenmaal per week subcutaan semaglutide).

Het SUSTAIN 6-onderzoek was een 104 weken durende, dubbelblinde, placebogecontroleerd onderzoek met 3.297 patiënten met diabetes mellitus type 2 en hoog cardiovasculair risico. Deze patiënten werden gerandomiseerd naar subcutaan semaglutide 0,5 mg eenmaal per week, subcutaan semaglutide 1 mg eenmaal per week of overeenkomstige placebo in aanvulling op de standaardzorg, en daarna gevolgd gedurende 2 jaar.

De studiepopulatie was als volgt naar leeftijd verdeeld: 1.598 patiënten (48,5%) $\geq$ 65 jaar, 321 (9,7%) $\geq$ 75 jaar en 20 (0,6%) $\geq$ 85 jaar. Van de studiepopulatie hadden 2.358 patiënten een normale nierfunctie of lichte nierinsufficiëntie, 832 patiënten hadden matig ernstige nierinsufficiëntie en 107 patiënten hadden ernstige nierinsufficiëntie of nierfalen (ESRD). Van de patiënten was 61% man, de gemiddelde leeftijd was 65 jaar en de gemiddelde BMI was 33 kg/m². De gemiddelde duur van diabetes was 13,9 jaar.

Het primaire eindpunt was de tijd vanaf randomisatie tot het eerste optreden van een ernstig cardiovasculair event (major adverse cardiovascular event, MACE): cardiovasculair overlijden, niet-fataal myocardiinfarct of niet-fatale beroerte (figuur 4).



Figuur 4 Forestplot: analyses van tijd tot eerste optreden van de samengestelde uitkomst, de componenten en overlijden door alle oorzaken (SUSTAIN 6)

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met insuline icodec/semaglutide in alle subgroepen van pediatrische patiënten met diabetes mellitus type 2 (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Immunogeniciteit

Bij patiënten met diabetes mellitus type 2 veroorzaakte de behandeling met insuline icodec/semaglutide de ontwikkeling van antigeenemiddelantistoffen (ADA) tegen zowel subcutane insuline icodec als semaglutide. Bij eerder insuline-naïeve patiënten ontwikkelde 68,2% antistoffen tegen insuline icodec (COMBINE 2). Bij patiënten die eerder met insuline werden behandeld, ontwikkelde 72,5% antistoffen tegen insuline icodec (COMBINE 1). De meeste patiënten die positief waren voor antistoffen tegen insuline icodec hadden ook een kruisreactie met menselijke insuline. De ADA-titers piekten vroeg na 6-10 weken behandeling en daalden daarna.

Antistoffen tegen insuline icodec bleken geen verband te hebben met een hoger risico op reacties op de injectieplaats, overgevoeligheid of hypoglykemische episoden. Vanwege het beperkte aantal gevallen konden geen robuuste conclusies worden getrokken over correlatie tussen verandering in antistoftiters ten opzichte van de baseline en werkzaamheidsparameters. De bevindingen van de immunogeniciteit van insuline icodec na 26 weken in het klinische ontwikkelingsprogramma gaven echter geen verband aan tussen verandering in antistoffen tegen insuline icodec en werkzaamheidsparameters.

Ontwikkeling van antistoffen tegen semaglutide bij behandeling met insuline icodec/semaglutide trad zelden op. Slechts 1,4% ontwikkelde antistoffen tegen semaglutide, die meestal van voorbijgaande aard waren. Het aantal gevallen was te laag om juiste beoordelingen van verbanden met werkzaamheids- en veiligheidsparameters mogelijk te maken. In het klinische ontwikkelingsprogramma voor subcutaan semaglutide werd geen effect op blootstelling aan semaglutide, het veiligheidsprofiel van HbA_{1c} of semaglutide vastgesteld en was er geen verband met immunogeniciteitsgerelateerde bijwerkingen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Het volgende weerspiegelt de farmacokinetische eigenschappen van insuline icodec/semaglutide, tenzij vermeld is dat de gepresenteerde gegevens afkomstig zijn van toediening van alleen insuline icodec of semaglutide.

Het farmacokinetiekprofiel van insuline icodec/semaglutide is consistent met de wekelijkse dosering, en de klinische steady-state-concentratie van insuline icodec en semaglutide wordt bereikt na 3-4 weken wekelijkse toediening.

Het effect van ADA (*anti-drug antibodies*) wordt niet klinisch relevant geacht voor de farmacokinetiek van semaglutide of insuline icodec.

Absorptie

In klinische farmacologische onderzoeken werd de totale blootstelling (relatieve biologische beschikbaarheid) aan insuline icodec en semaglutide niet op klinisch relevante wijze beïnvloed bij toediening als insuline icodec/semaglutide in vergelijking met afzonderlijke toediening van insuline icodec en semaglutide.

Er werden geen klinisch relevante verschillen waargenomen in de geschatte maximale concentratie en tijd tot maximale concentratie insuline icodec na toediening van insuline icodec/semaglutide en afzonderlijke toediening van insuline icodec.

De maximale concentratie van semaglutide was hoger (tot 2 maal na een enkelvoudige dosis en geschat op 1,5 maal bij steady-state) en de tijd tot maximale concentratie trad eerder op na toediening van insuline icodec/semaglutide dan bij afzonderlijke toediening van semaglutide.

Distributie

Insuline icodec en semaglutide zijn uitgebreid gebonden aan plasma-eiwitten (> 99% voor beide).

Biotransformatie

Afbraak van insuline icodec is vergelijkbaar met die van menselijke insuline; alle gevormde metabolieten zijn inactief.

Semaglutide wordt uitgebreid gemetaboliseerd door proteolytische splitsing van het peptide-backbone en sequentiële bèta-oxidatie van de vetzuur-zijketen. Het enzym neutrale endopeptidase (NEP) is naar verwachting betrokken bij de metabolisering van semaglutide.

Eliminatie

Insuline icodec en semaglutide hebben een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 1 week na subcutane toediening.

In een klinisch onderzoek met een enkelvoudige subcutane dosis radioactief gemerkt semaglutide werd vastgesteld dat de primaire uitscheidingsroutes van semaglutide-gerelateerd materiaal via urine en feces waren; ongeveer 2/3 van het semaglutide-gerelateerde materiaal werd uitgescheiden via urine en ongeveer 1/3 in feces. Ongeveer 3% van de dosis werd via de urine uitgescheiden als intact semaglutide. Bij patiënten met diabetes type 2 was de klaring van semaglutide ongeveer 0,05 l/h. Met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 1 week blijft semaglutide gedurende ongeveer 5 weken na de laatste dosis in de bloedsomloop.

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan insuline icodec neemt proportioneel toe met de dosis insuline icodec/semaglutide binnen het onderzochte dosisbereik (40-350 E). De blootstelling aan semaglutide neemt ongeveer proportioneel toe met de dosis insuline icodec/semaglutide binnen het onderzochte dosisbereik (0,1-1 mg).

Speciale populaties

Leeftijd, geslacht en etnische afkomst

Leeftijd (22-87 jaar), geslacht, ras (wit, zwart of Afro-Amerikaans, Chinees, Japans en overig Aziatisch) en etniciteit (Spaans of Latijns-Amerikaans, niet-Spaans of niet-Latijns-Amerikaans) hadden geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van insuline icodec/semaglutide op basis van resultaten van een populatiefarmacokinetische analyse.

Nierinsufficiëntie

Op basis van de populatiefarmacokinetische analyse blijven de farmacokinetische eigenschappen van insuline icodec en semaglutide na toediening van insuline icodec/semaglutide over het algemeen behouden, en is er geen klinisch relevant verschil tussen deelnemers met een normale nierfunctie en patiënten met een nierfunctiestoornis, hoewel de ervaring bij patiënten met terminale nierziekte beperkt is.

Insuline icodec

Er is geen verschil in de farmacokinetiek van insuline icodec tussen gezonde deelnemers en patiënten met nierinsufficiëntie.

Semaglutide

Nierinsufficiëntie heeft geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van semaglutide. Dit werd aangetoond met een enkelvoudige dosis van 0,5 mg subcutaan semaglutide voor patiënten met verschillende gradaties van nierfunctiestoornis (licht, matig, ernstig of dialysepatiënten) ten opzichte van deelnemers met een normale nierfunctie. Dit werd ook aangetoond voor deelnemers met diabetes mellitus type 2 en met nierinsufficiëntie op basis van gegevens uit klinische fase 3a-onderzoeken, hoewel de ervaring bij patiënten met terminale nierziekte beperkt was.

Leverinsufficiëntie

Insuline icodec

Er is geen verschil in de farmacokinetiek van insuline icodec tussen gezonde deelnemers en patiënten met leverinsufficiëntie.

Semaglutide

Leverinsufficiëntie heeft geen invloed op de blootstelling aan semaglutide. De farmacokinetiek van semaglutide werd geëvalueerd bij patiënten met verschillende gradaties van leverinsufficiëntie (licht, matig, ernstig) in vergelijking met deelnemers met een normale leverfunctie in een klinisch onderzoek met een enkelvoudige dosis van 0,5 mg subcutaan semaglutide.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens over insuline icodec/semaglutide duiden niet op speciale veiligheidsproblemen voor mensen op basis van onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering.

Insuline icodec

Niet-klinische gegevens over de monocomponent insuline-icodec duiden niet op speciale veiligheidsproblemen voor mensen op basis van onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering en reproductietoxiciteit. De verhouding tussen de mitogene en metabole sterkte van insuline icodec is vergelijkbaar met die van menselijke insuline.

Semaglutide

Niet-klinische gegevens over de monocomponent semaglutide duiden niet op speciale veiligheidsproblemen voor mensen op basis van onderzoeken naar veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering of genotoxiciteit.

Niet-letale C-celtumoren in de schildklier waargenomen bij knaagdieren zijn een klasse-effect voor GLP-1-receptoragonisten. In 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoeken bij ratten en muizen veroorzaakte semaglutide C-celtumoren in de schildklier bij klinisch relevante blootstellingen. Er werden geen andere behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen. De C-celtumoren van knaagdieren worden veroorzaakt door een niet-genotoxisch, specifiek GLP-1-receptorgemedieerd mechanisme waarvoor knaagdieren bijzonder gevoelig zijn. De relevantie voor de mens wordt klein geacht, maar kan niet volledig uitgesloten worden.

In vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten had semaglutide geen invloed op de paringsprestatie of op de mannelijke vruchtbaarheid. Bij vrouwtjesratten werden een toename van de bronstcyclusduur en een kleine afname van corpora lutea (ovulaties) waargenomen bij doses die verband houden met gewichtsverlies van de moeder.

In onderzoeken naar embryofetale ontwikkeling bij ratten veroorzaakte semaglutide embryotoxiciteit onder klinisch relevante blootstellingen. Semaglutide veroorzaakte duidelijke verlagingen van het lichaamsgewicht van de moeder en verlagingen van de embryonale overleving en groei. Bij foetussen werden belangrijke skelet- en viscerale misvormingen waargenomen, waaronder effecten op pijpbeenderen, ribben, wervels, staart, bloedvaten en hersenventrikels. Mechanistische evaluaties toonden aan dat de embryotoxiciteit een door de GLP-1-receptor gemedieerde beperking van de voedingsstoffentoevoer naar het embryo betrof in de rattendozierzak. Vanwege verschillen in de anatomie en functie van de soorten in de dooierzak, en door gebrek aan GLP-1-receptorexpressie in de dooierzak van niet-menselijke primaten, wordt dit mechanisme beschouwd als waarschijnlijk niet relevant voor mensen. Een direct effect van semaglutide op de foetus kan echter niet worden uitgesloten.

In onderzoeken naar ontwikkelingstoxiciteit bij konijnen en cynomolgus-aperen werden bij klinisch relevante blootstellingen een verhoogd drachtsverlies en een licht verhoogde incidentie van foetale afwijkingen waargenomen. De bevindingen vielen samen met een aanzienlijk gewichtsverlies van de moeder tot 16%. Het is niet bekend of deze effecten verband houden met de verminderde maternale voedselconsumptie als direct GLP-1-effect.

De postnatale groei en ontwikkeling werden beoordeeld bij cynomolgusaperen. De jongen waren iets kleiner bij de bevalling, maar herstelden zich tijdens de lactatieperiode.

Bij jonge ratten veroorzaakte semaglutide vertraagde seksuele rijping bij zowel mannetjes als vrouwtjes. Deze vertragingen hadden geen invloed op de vruchtbaarheid en reproductieve capaciteit van elk geslacht, of op het vermogen van de vrouwtjes om drachtig te blijven.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zinkacetaat
Glycerol (E422)
Fenol
Metacresol
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (E524)
Zoutzuur (voor pH-aanpassing) (E507)
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

Kyinsu mag niet worden toegevoegd aan infusievloeistoffen.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Houdbaarheid na ingebruikname

Na ingebruikname of indien meegenomen als reserve kan het geneesmiddel worden bewaard voor een maximum van:

- 6 weken (Kyinsu (700 eenheden + 2 mg)/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (0,43 ml).
- 8 weken (Kyinsu (700 eenheden + 2 mg)/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen (1,5 ml en 1 ml).

Bewaren beneden 30°C.

Kan in de koelkast worden bewaard (2°C - 8°C).

Houd de dop op de pen ter bescherming tegen licht.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Vóór ingebruikname

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. Uit de buurt van het vriesvak houden.

Houd de dop op de pen ter bescherming tegen licht.

Na ingebruikname of indien meegenomen als reserve

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ingebruikname, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

0,43 ml, 1 ml of 1,5 ml oplossing in een patroon (type I-glas) met een zuiger (chlorobutyl) en een gelamineerd rubbervel (broombutyl) in een voorgevulde wegwerppen voor meervoudig gebruik, gemaakt van polypropyleen, polyoxymethyleen, polycarbonaat-acrylonitril-butadien-styreen en acrylonitril-butadien-styreen.

De voorgevulde pen is ontworpen voor gebruik met 30G, 31G en 32G wegwerpnalden met een maximale lengte van 8 mm.

De huls van de pen is groen en het etiket van de pen is roze met een blauwgekleurd vak waarop de sterkte van de formulering staat. De buitenverpakking is roze met de formuleringssterkte aangegeven in een blauwgekleurd vak.

Verpakkingsgrootten

Kyinsu voorgevulde pen met 300 eenheden insuline icodec en 0,86 mg semaglutide in 0,43 ml oplossing

- 1 voorgevulde pen zonder naalden.
- 1 voorgevulde pen met 6 NovoFine Plus wegwerpnaalden.

Kyinsu voorgevulde pen met 700 eenheden insuline icodec en 2 mg semaglutide in 1 ml oplossing

- 1 voorgevulde pen zonder naalden.
- 1 voorgevulde pen met 9 NovoFine Plus wegwerpnaalden.

Kyinsu voorgevulde pen met 1.050 eenheden insuline icodec en 3 mg semaglutide in 1,5 ml oplossing

- 1 voorgevulde pen zonder naalden.
- 1 voorgevulde pen met 9 NovoFine Plus wegwerpnaalden.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor gebruik door één persoon.

Kyinsu mag niet worden gebruikt als de oplossing niet helder en kleurloos of nagenoeg kleurloos is.

Kyinsu mag niet worden gebruikt als het middel bevroren is geweest.

Er moet altijd een nieuwe naald worden bevestigd vóór elke injectie.

Naalden mogen niet opnieuw worden gebruikt. Naalden moeten direct na gebruik worden weggegooid.

In het geval van verstopte naalden moeten patiënten de instructies volgen die beschreven staan in de gebruiksaanwijzing aan het eind van de bijsluiter.

Kijk aan het eind van de bijsluiter voor gedetailleerde gebruiksaanwijzingen.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu/en>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN
FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING
EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN
VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOFFEN EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stoffen

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

De vergunninghouder zal voorafgaand aan de lancering een voorlichtingsgids verstrekken die zich richt op alle patiënten die met Kyinsu zullen worden behandeld. De voorlichtingsgids is gericht op een betere kennis en het beschrijven van de belangrijkste punten om het risico op medicatiefouten te beperken als gevolg van verwisseling en overschakelen van andere injecteerbare diabetesbehandelingen naar eenmaal per week Kyinsu bij volwassenen met diabetes mellitus type 2.

De voorlichtingsgids bevat informatie en instructies met betrekking tot de volgende hoofdelementen:

Voor een medicatiefout tijdens overschakelen van andere injecteerbare diabetesbehandelingen:

- Instructies waarin staat dat de dosisaanpassing van Kyinsu verschilt van andere injecteerbare diabetesbehandelingen.
- Instructies om zich strikt te houden aan het wekelijkse doseringsschema zoals voorgeschreven door de behandelaar.
- Instructies om te controleren hoeveel dosisstappen geselecteerd werden vooraleer de wekelijkse dosis te injecteren.
- Instructies om altijd de dosisteller en de dosisaanwijspijl te gebruiken om de dosis te bepalen. Tel niet het aantal penklikken om de dosis te bepalen.

Voor medicatiefouten door verwisseling:

- Instructies om altijd het productetiket te controleren vóór elke injectie om onbedoelde verwisselingen tussen Kyinsu en andere injecteerbare diabetesbehandelingen te voorkomen.

De vergunninghouder zal de uiteindelijke inhoud van de voorlichtingsgids samen met een communicatieplan vaststellen in overleg met de nationale registratieautoriteit in elke lidstaat voorafgaand aan de verspreiding van de voorlichtingsgids in elke lidstaat.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kyinsu (700 eenheden + 2 mg)/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
insuline icodec/semaglutide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOFFEN

1 ml oplossing bevat 700 eenheden insuline icodec en 2 mg semaglutide.

Elke voorgevulde pen bevat 300 eenheden insuline icodec en 0,86 mg semaglutide in 0,43 ml oplossing.

Elke voorgevulde pen bevat 700 eenheden insuline icodec en 2 mg semaglutide in 1 ml oplossing.

Elke voorgevulde pen bevat 1.050 eenheden insuline icodec en 3 mg semaglutide in 1,5 ml oplossing.

10 dosisstappen bevatten 10 eenheden insuline icodec en 0,029 mg semaglutide.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Zinkacetaat, glycerol, fenol, metacresol, natriumchloride, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), zoutzuur (voor pH-aanpassing), water voor injecties. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie

FlexTouch

1 x voorgevulde pen van 0,43 ml

1 x voorgevulde pen van 0,43 ml met 6 wegwerpnaalden

1 x voorgevulde pen van 1 ml

1 x voorgevulde pen van 1 ml met 9 wegwerpnaalden

1 x voorgevulde pen van 1,5 ml

1 x voorgevulde pen van 1,5 ml met 9 wegwerpnaalden

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Voor subcutaan gebruik.

1 keer per week

De pen laat dosisstappen zien.

1 verhoging is gelijk aan 10 dosisstappen.

Hier openen

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

Alleen heldere, kleurloze of bijna kleurloze oplossing gebruiken.

Alleen voor gebruik door 1 persoon.

Voor elke injectie een nieuwe naald gebruiken.

Naalden zijn niet bijgesloten

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP/

Na eerste opening: Gebruiken binnen 6 weken (voorgevulde pen van 0,43 ml)

Na eerste opening: Gebruiken binnen 8 weken (voorgevulde pennen van 1 ml en 1,5 ml)

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C)

Niet in de vriezer bewaren.

Na eerste opening:

Bewaren beneden 30°C.

Kan in de koelkast worden bewaard (2°C - 8°C).

Houd de dop op de pen ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

De naald op veilige wijze weggooien na elke injectie.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1992/001 1 voorgevulde pen van 0,43 ml zonder naalden
EU/1/25/1992/002 1 voorgevulde pen van 0,43 ml met 6 wegwerpnaalden
EU/1/25/1992/003 1 voorgevulde pen van 1 ml zonder naalden
EU/1/25/1992/004 1 voorgevulde pen van 1 ml met 9 wegwerpnaalden
EU/1/25/1992/005 1 voorgevulde pen van 1,5 ml zonder naalden
EU/1/25/1992/006 1 voorgevulde pen van 1,5 ml met 9 wegwerpnaalden

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

kyinsu

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN DE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Kyinsu (700 eenheden + 2 mg)/ml oplossing voor injectie
insuline icodec + semaglutide
FlexTouch
SC

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor subcutaan gebruik
1 keer per week

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Kyinsu (700 eenheden + 2 mg)/ml oplossing voor injectie in een voorgevulde pen insuline icodec/semaglutide

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kyinsu en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kyinsu en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Kyinsu is een diabetesgeneesmiddel dat twee werkzame stoffen bevat:

- insuline icodec: een vervangende insuline die op dezelfde manier werkt als natuurlijk aangemaakte insuline, maar die langer werkt. Dit helpt om de hoeveelheid bloedsuikerspiegel in uw lichaam onder controle te houden.
- semaglutide: een middel dat werkt als het hormoon GLP-1 in uw lichaam. Het verlaagt uw bloedsuikerspiegel wanneer deze te hoog is.

Kyinsu wordt gebruikt bij volwassenen met diabetes type 2 om hoge bloedsuikerspiegels onder controle te houden die niet onder controle zijn met basale insuline of glucagonachtig peptide 1 (GLP-1). Kyinsu wordt gebruikt voor de behandeling van diabetes, naast dieet, lichaamsbeweging en oraal (via de mond) ingenomen geneesmiddelen voor diabetes.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor insuline icodec, semaglutide of een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige **voordat u dit middel gebruikt** als:

- u diabetes type 1 heeft - een ziekte waarbij uw lichaam niet genoeg insuline aanmaakt
- u diabetische ketoacidose heeft - een probleem bij diabetes wat voor te veel zuur in het bloed zorgt
- u een lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie) heeft. Dit kan gebeuren als uw dosis Kyinsu te hoog is, als u een maaltijd overslaat of als u ongeplande en zware lichamelijke inspanning heeft

gedaan - volg het advies aan het eind van deze bijsluiter onder 'Te lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie)'

- u een hoge bloedsuikerspiegel heeft- volg het advies aan het eind van deze bijsluiter onder 'Te hoge bloedsuikerspiegel (hyperglykemie)'
- u ernstig hartfalen heeft
- u pioglitazon neemt. Wanneer pioglitazon samen met insuline wordt gebruikt, is speciale aandacht nodig - zie 'Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?' hieronder
- u oogproblemen heeft. Plotselinge verbeteringen van de bloedsuikercontrole kunnen zorgen voor tijdelijke verergering van diabetische oogretinopathie. Deze oogziekte kan bij diabetespatiënten zorgen voor slechter zien en blindheid. Praat met uw arts als u oogproblemen heeft.

Zorg ervoor dat u het juiste geneesmiddel gebruikt. Controleer altijd het etiket op de pen voor elke injectie om verwisselingen tussen Kyinsu en andere geneesmiddelen te voorkomen. Gebruikers die blind of slechtziend zijn, moeten hulp krijgen van iemand met een goed zicht die geoefend is in het gebruik van de gevulde pen.

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u **bij de behandeling** met Kyinsu last krijgt van:

- erge en niet overgaande pijn rondom uw maag. Dit kan wijzen op een ontstoken alvleesklier (acute pancreatitis).
- erg vochtverlies (uitdroging), bijvoorbeeld bij overgeven en diarree. Het is belangrijk om veel te drinken, vooral tijdens de eerste weken van de behandeling met Kyinsu. Dit is vooral belangrijk als u nierklachten heeft.
- huidveranderingen op de injectieplaats. De injectieplaats moet regelmatig worden afgewisseld om veranderingen in het vetweefsel onder de huid helpen tegen te houden. Deze veranderingen omvatten verdikking of krimpings van de huid, of knobbels onder de huid. Het kan zijn dat Kyinsu niet zo goed werkt als u het in een knobbelig gebied injecteert (zie rubriek 3 'Hoe gebruikt u dit middel?'). Neem contact op met uw arts als u nu in een knobbelig gebied injecteert voordat u begint met injecteren in een ander gebied. Uw arts kan adviseren om uw bloedsuikerspiegel preciezer te controleren en de dosis Kyinsu of andere diabetesgeneesmiddelen aan te passen.

Overstappen van andere diabetesgeneesmiddelen voor injectie

Het is belangrijk dat u altijd controleert dat u uw voorgeschreven dosis injecteert wanneer u overstapt van een diabetesgeneesmiddel voor elke dag of een ander diabetesgeneesmiddel voor injectie 1 keer per week naar 1 keer per week Kyinsu. Volg altijd het advies van uw arts over hoeveel geneesmiddel u moet injecteren (zie rubriek 3). Praat met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u niet zeker weet hoe u Kyinsu moet gebruiken.

Voedsel of vocht dat in de longen komt tijdens verdoving (narcose)

Sommige patiënten die medicijnen als semaglutide (een van de werkzame stoffen in Kyinsu) gebruiken, hebben problemen gehad met voedsel of vocht uit de maag dat in hun longen kwam tijdens volledige narcose of een diepe roes. Vertel uw zorgverlener dat u Kyinsu gebruikt voordat u een operatie of onderzoek heeft waarvoor narcose nodig is.

Antilichamen tegen Kyinsu

Behandeling met Kyinsu kan ertoe leiden dat het lichaam antilichamen aanmaakt tegen insuline of het hormoon GLP-1. Heel soms kan het nodig zijn dat u uw dosis Kyinsu moet veranderen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Geef dit geneesmiddel niet aan kinderen en jongeren tot 18 jaar. Er is geen ervaring met het gebruik van Kyinsu in deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Kyinsu nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts,

apotheker of verpleegkundige. Sommige geneesmiddelen hebben invloed op uw bloedsuikerspiegel, dit kan betekenen dat uw dosis Kyinsu moet worden aangepast.

Als u wordt behandeld met **basale insuline of een GLP-1-receptoragonist**, bespreek dan met uw arts wanneer u moet stoppen met de behandeling met basale insuline en de GLP-1-receptoragonist voordat u begint met Kyinsu.

Hieronder staan de meest voorkomende geneesmiddelen die van invloed kunnen zijn op uw behandeling met Kyinsu.

Mogelijk heeft u een lagere dosis Kyinsu nodig als u ook het volgende gebruikt:

- andere geneesmiddelen voor diabetes (via de mond of als injectie)
- sulfonamiden – voor infecties door een bacterie
- anabole steroïden – (zoals testosteron)
- bètablokkers – voor hoge bloeddruk, hartziekte of andere ziekten. Deze geneesmiddelen maken het moeilijker om de waarschuwingssignalen van een te lage bloedsuikerspiegel te herkennen (zie informatie in het vak op het einde van deze bijsluiter onder Waarschuwingssignalen van een te lage bloedsuikerspiegel)
- acetylsalicylzuur en geneesmiddelen die ‘salicylaten’ worden genoemd – voor pijn en lichte koorts
- monoamineoxidaseremmers – voor depressie of de ziekte van Parkinson
- angiotensineconverterend enzymremmers (ACE-remmers), voor sommige hartziekten of hoge bloeddruk.

Deze geneesmiddelen kunnen ervoor zorgen dat uw bloedsuikerspiegel daalt (hypoglykemie) als u ze samen met Kyinsu gebruikt.

Mogelijk heeft u een hogere dosis Kyinsu nodig als u ook het volgende gebruikt:

- danazol – geneesmiddel dat invloed heeft op de eisprong (ovulatie)
- middelen die zorgen dat u niet zwanger wordt die via de mond worden ingenomen (orale anticonceptiemiddelen)
- schildklierhormonen – voor schildklierproblemen
- groeihormoon – bij te weinig groeihormoon
- glucocorticoiden (zoals cortison) – voor ontsteking
- sympathicomimetica, zoals epinefrine (adrenaline), salbutamol of terbutaline – voor astma
- thiaziden – voor hoge bloeddruk of als uw lichaam te veel water vasthoudt (vochtretentie).

Deze geneesmiddelen kunnen ervoor zorgen dat uw bloedsuikerspiegel stijgt (hyperglykemie) als u ze in combinatie met Kyinsu gebruikt.

Warfarine en andere vergelijkbare **geneesmiddelen** die via de mond worden ingenomen **die bloedstolling tegengaan**. Het is mogelijk dat u regelmatig bloedtests nodig heeft om te controleren hoe snel uw bloed stolt.

Octreotide en lanreotide – voor acromegalie, een zeldzame ziekte waarbij er te veel groeihormoon is. Ze kunnen uw bloedsuikerspiegel laten stijgen of dalen.

Pioglitazon – een diabetesgeneesmiddel dat via de mond wordt ingenomen voor diabetes type 2. Sommige patiënten die al lang diabetes type 2, een hartziekte hebben of een beroerte hebben gehad, kregen hartfalen bij behandeling met pioglitazon en insuline. Vertel het uw arts direct als u klachten van hartfalen krijgt, zoals kortademig zijn, moe zijn, vocht vasthouden, zwaarder worden, zwelling van de enkels.

Waarop moet u letten met alcohol?

Uw bloedsuikerspiegel kan stijgen of dalen als u alcohol drinkt. U moet uw bloedsuikerspiegel vaker controleren dan normaal wanneer u alcohol drinkt.

Zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap, omdat het niet bekend is of het invloed heeft op een ongeboren baby. Daarom wordt aanbevolen een goedwerkend middel te gebruiken dat zorgt dat u niet zwanger wordt tijdens gebruik van dit geneesmiddel. Wilt u zwanger worden? Bespreek dan met uw arts hoe u uw behandeling moet veranderen, want u moet minimaal 2 maanden van tevoren stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel.

Het is niet bekend of dit geneesmiddel in de moedermelk komt. En een risico voor de baby kan niet worden uitgesloten. Daarom wordt Kyinsu afgeraden tijdens de borstvoeding. Uw arts zal beslissen of u moet stoppen met de behandeling met dit geneesmiddel of met de borstvoeding.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Het is niet waarschijnlijk dat Kyinsu invloed heeft op hoe goed u kunt rijden en hoe goed u machines kunt gebruiken maar het verandert uw bloedsuikerspiegels. Een te lage of te hoge bloedsuikerspiegel kan invloed hebben op hoe goed u kunt rijden en machines kunt gebruiken. Het kan ook uw concentratie of snelheid van reageren verminderen, wat een gevaar kan zijn voor u of anderen. Vraag uw arts of verpleegkundige om advies als:

- u vaak een lage bloedsuikerspiegel heeft
- u het moeilijk vindt om een lage bloedsuikerspiegel te herkennen.

Kyinsu bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Kyinsu wordt **1 keer per week** gegeven.

- Injecteer Kyinsu steeds op dezelfde dag van de week.
- U kunt het geneesmiddel op elk moment van de dag gebruiken. Om u te helpen onthouden dat u dit middel maar 1 keer per week injecteert, wordt het aanbevolen om de gekozen weekdag op een kalender te noteren

Hoeveel moet u injecteren?

Uw arts beslist samen met u:

- hoeveel Kyinsu u elke week nodig heeft
- wanneer u uw bloedsuikerspiegel moet controleren
- wanneer u uw dosis moet wijzigen - uw arts kan uw dosis wijzigen door te kijken naar uw bloedsuikerspiegel
- of uw behandeling moet worden aangepast als u ook andere geneesmiddelen gebruikt.

De maximale aanbevolen dosis per week is 350 dosisstappen.

Hoe wordt dit middel gegeven?

Kyinsu is een voorgevulde pen met draaibare dosisinstelknop.

- Kyinsu wordt gegeven als een injectie onder de huid (subcutane injectie). Injecteer dit middel niet in een bloedvat of spier.
 - De beste injectieplaatsen zijn de voorkant van uw dijen, bovenarmen of uw buik.
 - Verander steeds het gebied waarin u injecteert om het risico op knobbels en putjes in de huid te verminderen (zie rubriek 2 en 4).
 - Gebruik voor iedere injectie altijd een nieuwe naald. Het meerdere keren gebruiken van naalden vergroot de kans op verstopte naalden. Dit kan zorgen voor onnauwkeurige dosering. Gooi de naald op veilige wijze weg na elk gebruik.

- o Gebruik geen injectiespuit om de oplossing uit de pen te zuigen om geen verkeerde dosis en mogelijke overdosering te krijgen.
- Kyinsu wordt gegeven in ‘dosisstappen’. De dosisteller op de pen geeft het aantal dosisstappen aan.
- De voorgevulde pennen van Kyinsu kunnen de volgende doses geven:
 - De voorgevulde pen van 0,43 ml kan 10 tot 300 dosisstappen per injectie leveren, in verhogingen van 10 dosisstappen.
 - De voorgevulde pen van 1 ml kan 10 tot 350 dosisstappen per injectie leveren, in verhogingen van 10 dosisstappen.
 - De voorgevulde pen van 1,5 ml kan 10 tot 350 dosisstappen per injectie leveren, in verhogingen van 10 dosisstappen.
- 10 dosisstappen bevatten 10 eenheden insuline icodec en 0,029 mg semaglutide.

Controleer voordat u uw geneesmiddel injecteert altijd het etiket van de pen om er zeker van te zijn dat u de juiste pen gebruikt.

Als u blind bent of de dosisteller op de pen niet kunt aflezen, mag u deze pen niet gebruiken zonder hulp. Vraag hulp van een persoon met goed zicht en die geoefend is in het gebruik van de voorgevulde pen.

Voordat u Kyinsu voor de eerste keer gebruikt, zal uw arts of verpleegkundige laten zien hoe u moet injecteren.

Lees zorgvuldig de ‘Instructies voor gebruik’ op de achterzijde van deze bijsluiter en gebruik de pen zoals beschreven.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- in insuline-infuuspompen.
- als de pen is beschadigd of niet op de juiste wijze is bewaard (zie rubriek 5).
- als er deeltjes te zien zijn - de oplossing moet helder en kleurloos zijn.

Als u een nierziekte of leverziekte heeft

Mogelijk moet u uw bloedsuikerspiegel vaker controleren. Bespreek veranderingen van uw dosis met uw arts.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

U kunt een lage bloedsuikerspiegel krijgen of misselijk worden of overgeven. Wordt uw bloedsuikerspiegel te laag? Zie dan het advies aan het einde van deze bijsluiter onder ‘Te lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie)’.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

- Als er 3 dagen of minder voorbij zijn nadat u Kyinsu had moeten injecteren, injecteer dan meteen als u eraan denkt. Injecteer daarna uw volgende dosis op uw normale injectiedag.
- Als er meer dan 3 dagen voorbij zijn nadat u Kyinsu had moeten injecteren, injecteer dan meteen als u eraan denkt. U moet dan uw volgende dosis Kyinsu injecteren 1 week nadat u de vergeten dosis heeft geïnjecteerd. Als u weer op uw normale injectiedag wilt injecteren, kunt u dat in overleg met uw arts doen door de tijd tussen uw volgende doses te verlengen.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop niet met het gebruik van Kyinsu zonder akkoord van uw arts. Als u stopt met het gebruik van Kyinsu, kan uw bloedsuikerspiegel stijgen (hyperglykemie) en kunt u ketoacidose krijgen. Zie het advies aan het einde van deze bijsluiter onder 'Te hoge bloedsuikerspiegel (hyperglykemie)'.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

- **te lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie)** - zeer vaak (komt voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)
 - Een te lage bloedsuikerspiegel kan zeer ernstig zijn.
 - Als uw bloedsuikerspiegel te veel daalt, kunt u flauwvallen.
 - Een ernstig lage bloedsuikerspiegel kan hersenbeschadiging veroorzaken en kan levensbedreigend zijn.Probeer uw bloedsuikerspiegel direct te verhogen als u klachten van een lage bloedsuikerspiegel heeft (zie het advies onder 'Te lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie)' aan het einde van deze bijsluiter).
- **schade aan het netvlies van de ogen (complicaties van diabetische retinopathie), wat problemen met het zicht kan veroorzaken** - vaak (komt voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)
Vertel het uw arts als u oogproblemen heeft, zoals veranderingen bij het zien, tijdens de behandeling met dit geneesmiddel.
- **huidveranderingen op de plaats waar de injectie wordt gegeven (lipodystrofie, cutane amyloïdose)** - zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)
Als u dit geneesmiddel te vaak op dezelfde plaats injecteert:
 - kan de huid krimpen of dikker worden
 - kunnen knobbels onder de huid ook worden veroorzaakt door ophoping van een eiwit, namelijk amyloïd.Dit geneesmiddel werkt mogelijk niet goed als u in een bultig, geslonken of verdikt gebied injecteert. Verander de injectieplaats bij elke injectie om ervoor te zorgen dat u deze huidveranderingen niet krijgt.
- **ernstige allergische reacties (anafylactische reacties)** - zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers)
U moet direct medische hulp zoeken en direct contact opnemen met uw arts als u klachten krijgt zoals ademhalingsproblemen, zwelling van gezicht, lippen, tong en/of keel met moeite om te slikken en een snelle hartslag.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op 10 gebruikers)

- misselijkheid
- diarree.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- overgevoeligheidsreacties zoals huiduitslag of jeuk
- minder zin in eten
- hoofdpijn
- duizelig zijn
- snelle hartslag

- overgeven
- buikpijn
- opgeblazen gevoel (opgezetten buik)
- verstopping
- problemen met de spijsvertering (klachten van de maag)
- ontsteking van de maag
- terugstromen van maaginhoud in de slokdarm (reflux) of brandend maagzuur (gastro-oesofageale refluxziekte)
- boeren
- erg winderig zijn (flatulentie)
- moe zijn
- verhoging van waarden van de alvleesklier (alvleesklierenzymen)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- eten en drinken smaakt anders dan normaal
- ontsteking van de alvleesklier (acute pancreatitis)
- een vertraging in het legen van de maag
- galstenen (cholelithiasis)
- reacties op de injectieplaats
- zwelling door vocht vasthouden, vooral van de enkels en voeten (perifeer oedeem)

Niet bekend (frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- darmobstructie – een ernstige vorm van verstopping
- zwelling van gezicht, lippen, tong en/of keel met moeite om te slikken (angio-oedeem)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de pen en op de doos na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor eerste opening

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

Niet in de vriezer bewaren. Uit de buurt van het vriesvak houden.

Houd de dop op de pen ter bescherming tegen licht.

Na ingebruikname of wanneer meegenomen als reserve

U kunt de voorgevulde pen met Kyinsu op kamertemperatuur (beneden 30°C) of in de koelkast bewaren (2°C - 8°C) tot maximaal:

- 6 weken (voorgevulde pen van 0,43 ml)
- of
- 8 weken (voorgevulde pennen van 1 ml en 1,5 ml).

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing niet helder en kleurloos of bijna kleurloos is.

Gebruik dit geneesmiddel niet als het bevroren is geweest.

Laat ter bescherming tegen licht de dop altijd op de pen wanneer u deze niet gebruikt.

Dit geneesmiddel is uitsluitend bedoeld voor gebruik door 1 persoon.

Er moet altijd een nieuwe naald worden bevestigd voor elke injectie.

Naalden mogen niet opnieuw worden gebruikt. Naalden moeten direct na gebruik worden weggegooid.

Als de naalden verstopt zijn, moet u de instructies volgen die beschreven staan in de instructies voor gebruik aan het eind van deze bijsluiter.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stoffen in dit middel zijn insuline icodec en semaglutide. Elke ml oplossing bevat 700 eenheden insuline icodec en 2 mg semaglutide.
 - Kyinsu (700 eenheden + 2 mg)/ml (0,43 ml) bevat 300 eenheden insuline icodec en 0,86 mg semaglutide.
 - Kyinsu (700 eenheden + 2 mg)/ml (1 ml) bevat 700 eenheden insuline icodec en 2 mg semaglutide.
 - Kyinsu (700 eenheden + 2 mg)/ml (1,5 ml) bevat 1.050 eenheden insuline icodec en 3 mg semaglutide.
- De andere stoffen in dit middel zijn zinkacetaat, glycerol (E 422), fenol, metacresol, natriumchloride, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing) (E 524), zoutzuur (voor pH-aanpassing) (E507) en water voor injecties (zie rubriek 2 'Kyinsu bevat natrium').

Hoe ziet Kyinsu eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Kyinsu ziet eruit als een heldere en kleurloze of bijna kleurloze oplossing voor injectie in een voorgevulde pen.

De voorgevulde pen is ontworpen voor gebruik met 30G, 31G, en 32G wegwerpnaalden met een maximale lengte van 8 mm.

De buitenverpakking is roze met de formuleringssterkte aangegeven in een blauwgekleurd vak. De huls van de pen is groen, het etiket van de pen is roze met een blauwgekleurd vak waarop de sterkte van de formulering staat.

Verpakkingsgrootten

- Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde pen van 0,43 ml (zonder naalden).
- Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde pen van 0,43 ml (met 6 NovoFine Plus wegwerpnaalden).
- Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde pen van 1 ml (zonder naalden).
- Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde pen van 1 ml (met 9 NovoFine Plus wegwerpnaalden).
- Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde pen van 1,5 ml (zonder naalden).
- Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde pen van 1,5 ml (met 9 NovoFine Plus wegwerpnaalden).

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsvaerd
Denemarken

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

HYPOGLYKEMIE EN HYPERGLYKEMIE

Algemene gevolgen van diabetesbehandeling

Te lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie)

Dit kan gebeuren als u:

- alcohol drinkt
- te veel Kyinsu gebruikt
- zich lichamelijk meer inspant dan normaal
- te weinig eet of een maaltijd overslaat.

Waarschuwingssignalen van een te lage bloedsuikerspiegel – u kunt hier plotseling last van krijgen:

- hoofdpijn
- snelle hartslag
- zich misselijk voelen of erge honger hebben
- koud zweet of koude bleke huid
- veranderingen in uw zicht voor korte tijd
- beven of zenuwachtig zijn of bezorgd zijn
- ongewoon moe zijn, zich zwak voelen en slaperig zijn
- onduidelijk praten, in de war zijn, concentratieproblemen.

Wat moet u doen als u een te lage bloedsuikerspiegel krijgt:

- Eet druivensuikertabletten of een ander tussendoortje met veel suiker, zoals snoepjes, koekjes of vruchtensap (neem altijd druivensuikertabletten of een tussendoortje met veel suiker mee, voor het geval u ze nodig heeft).
- Meet wanneer mogelijk uw bloedsuikerspiegel en neem rust. Mogelijk moet u uw bloedsuikerspiegel vaker dan 1 keer meten. Dat komt omdat uw bloedsuikerspiegel mogelijk niet meteen verbetert.
- Wacht daarna tot de klachten van een te lage bloedsuikerspiegel zijn verdwenen of tot uw bloedsuikerspiegel stabiel is. Gebruik uw insuline daarna zoals normaal.

Wat moeten anderen doen als u flauwvalt?

Vertel iedereen met wie u tijd doorbrengt, dat u diabetes heeft. Vertel hen wat er zou kunnen gebeuren als uw bloedsuikerspiegel te laag wordt, waaronder het risico op flauwvallen.

Zorg dat ze weten dat als u flauwvalt, zij het volgende moeten doen:

- u op uw zij leggen
- direct medische hulp inroepen
- u **niets** te eten of drinken geven, omdat u zou kunnen stikken.

Door glucagon te geven kunt u sneller herstellen van het flauwvallen. Deze kan alleen worden gegeven door iemand die weet hoe het gebruikt moet worden.

- Als u glucagon heeft gekregen, heeft u, meteen als u weer bij bewustzijn bent, suiker of een tussendoortje met suiker nodig.
- Wanneer u niet op glucagon reageert, moet u worden behandeld in een ziekenhuis.

Wanneer een langdurige, ernstige lage bloedsuikerspiegel niet op tijd behandeld wordt, kan dat zorgen voor hersenbeschadiging. Deze hersenbeschadiging kan tijdelijk of blijvend zijn. Het kan zelfs de dood veroorzaken.

Praat met uw arts als:

- uw bloedsuikerspiegel zo laag is geweest dat u bent flauwgevallen
- u glucagon heeft gebruikt
- u kortgeleden een paar keer een te lage bloedsuikerspiegel heeft gehad.

Misschien moet de dosis van uw Kyinsu-injecties, hoeveel u eet of het niveau van lichamelijke inspanning worden aangepast.

Te hoge bloedsuikerspiegel (hyperglykemie)

Dit kan gebeuren als u:

- alcohol drinkt
- een infectie krijgt of koorts
- niet genoeg Kyinsu heeft gebruikt
- meer eet of minder sport dan normaal
- minder Kyinsu blijft gebruiken dan u nodig heeft
- vergeet uw Kyinsu te gebruiken of stopt met het gebruik van Kyinsu zonder dit met uw arts te bespreken.

Waarschuwingssignalen van een te hoge bloedsuikerspiegel - u krijgt hier meestal langzaam last van:

- dorst
- rode of droge huid
- verlies van eetlust
- zich suf voelen of moe zijn
- vaker plassen
- droge mond of fruitige adem (aceton)
- misselijk zijn of overgeven (misselijkheid of braken).

Dit kunnen klachten zijn van een zeer ernstige ziekte, die ketoacidose heet. Dit is een ophoping van zuur in het bloed die wordt veroorzaakt doordat het lichaam vetten afbreekt in plaats van suiker. Wanneer dit niet wordt behandeld kan dit zorgen voor een diabetisch coma en uiteindelijk de dood.

Wat moet u doen als u een te hoge bloedsuikerspiegel krijgt?

- controleer uw bloedsuikerspiegel.
- controleer uw urine of bloed op ketonen.
- zoek direct medische hulp.

Instructies voor gebruik

Voordat u begint met het gebruik van uw naald en Kyinsu pen, moet u **deze instructies altijd zorgvuldig lezen**, en met uw arts, verpleegkundige of apotheker bespreken hoe u Kyinsu op de juiste manier moet injecteren.

Kyinsu is een voorgevulde wegwerppen met een oplossing voor injectie van insuline icodec en semaglutide **(700 eenheden + 2 mg)/ml**.

Kyinsu wordt gegeven in 'dosisstappen'.

Uw pen levert doses in verhogingen van 10 dosisstappen.

In 1 injectie kan de voorgevulde pen doses geven:

- vanaf 10 dosisstappen gelijk aan 10 eenheden insuline icodec + 0,029 mg semaglutide
- tot 350 dosisstappen gelijk aan 350 eenheden insuline icodec + 1 mg semaglutide

Bereken niet zelf uw dosis. De dosisteller op de pen geeft het aantal ingestelde dosisstappen aan.

Begin altijd met het controleren van het etiket van uw pen om er zeker van te zijn dat deze Kyinsu bevat (700 eenheden + 2 mg)/ml.

Uw pen is gemaakt voor gebruik met 30G, 31G, en 32G wegwerpnaalden met een maximale lengte van 8 mm.

1 keer per week injectie.

Kyinsu-pen

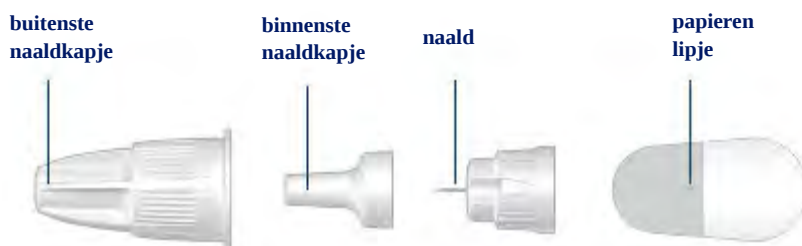
Let op: Uw pen kan verschillen van de voorbeeldpen op de plaatjes. Deze instructies gelden voor alle Kyinsu-pennen.



Over uw naalden

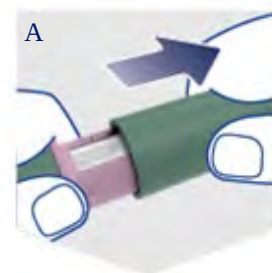
Gebruik voor iedere injectie altijd een nieuwe naald. Controleer de toevoer zoals beschreven in 'Stap 2' en gebruik voor elke injectie een nieuwe naald. Verwijder de naald altijd na elk gebruik.

NovoFine Plus naald (voorbeeld)

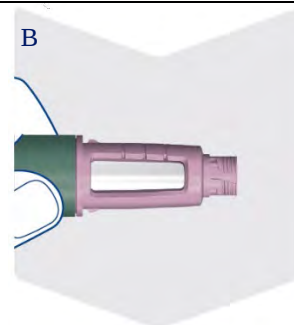


Stap 1 Uw pen voorbereiden met een nieuwe naald

- **Controleer de naam en de sterkte op het etiket van de pen** om er zeker van te zijn dat uw pen Kyinsu (700 eenhedenl + 2 mg)/ml) bevat.
- **Haal de pendop van de pen.** Zie plaatje A.



- **Controleer altijd of de oplossing in de pen helder en kleurloos of bijna kleurloos is.**
- Kijk door het penvenster. Als de oplossing er troebel uit ziet of deeltjes te zien zijn, gebruik de pen dan niet. Zie plaatje B.



• Gebruik voor iedere injectie altijd een nieuwe naald. • Controleer het papieren lipje en de buitenste naalddop op schade. Als u schade ziet, kan de naald niet meer steriel zijn. Gooi de naald weg en gebruik een nieuwe naald. • Neem een nieuwe naald en verwijder het papieren lipje. • Maak pas een nieuwe naald vast op de pen als u klaar bent om uw injectie te gebruiken. Zie plaatje C.	C 
• Druk de naald recht op de pen. Draai deze vast. Zie plaatje D.	D 
• De naald is bedekt met twee kapjes. U moet beide kapjes verwijderen. Als u vergeet beide kapjes te verwijderen, injecteert u geen geneesmiddel. • Haal het buitenste naaldkapje eraf en bewaar dit voor later. U heeft het nodig om de naald na de injectie veilig van de pen te halen. Zie plaatje E. • Verwijder het binnenste naaldkapje en gooi dit weg. Zie plaatje F. • Er kan een druppel oplossing aan de naaldpunt verschijnen. Dit is normaal, maar u moet nog steeds de oplossingstoevoer controleren voor elke injectie. Zie 'Stap 2'. • Gebruik nooit een verbogen of beschadigde naald.	E  F 

Stap 2 Controleer de toevoer voor elke injectie

- **Controleer altijd de toevoer voor elke injectie.** Dit helpt om ervoor te zorgen dat u uw volledige dosis Kyinsu krijgt.
- Draai de dosisinstelknop rechtsom totdat u de eerste markering (**10 dosisstappen**) op de dosisteller ziet. Zie plaatje G.

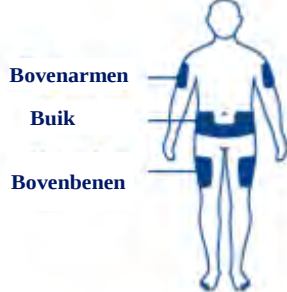


- Zorg ervoor dat de markering op één lijn staat met de dosisaanwijspijl. Zie plaatje H.



- Houd de pen met de naald omhoog.
- **Druk de drukknop in en houd deze ingedrukt totdat de dosisteller weer op -0- staat.** Het cijfer -0- moet op één lijn staan met de dosisaanwijspijl.
- **Er moet nu een druppel oplossing aan de naaldpunt verschijnen.** Deze druppel geeft aan dat uw pen klaar is voor gebruik. Zie plaatje I.
- **Als er geen druppel verschijnt, controleer de toevoer dan opnieuw.** Dit mag in totaal maar zes keer worden gedaan.
- **Als er nog steeds geen druppel is,** heeft u mogelijk een verstopte naald. Vervang de naald zoals beschreven in 'Stap 5' en 'Stap 1'.
- Controleer vervolgens de toevoer opnieuw.
- **Gebruik de pen niet** als er nog steeds geen druppel oplossing verschijnt.



Stap 3 Uw dosis instellen - Controleer of de dosisaanwijspijl is ingesteld op -0-. Zie plaatje J. - Draai de instelknop om de dosis die u nodig heeft in te stellen, zoals voorgeschreven door uw verpleegkundige of arts. De dosisteller laat de dosis zien in dosisstappen terwijl u aan de dosisinstelknop draait. - Via de cijfers op de dosisteller kunt u zien wanneer u uw dosis bereikt.	J 
Uw pen levert doses in stappen van 10 dosisstappen, wat betekent dat de dosis met 10 dosisstappen tegelijk kan worden verhoogd. - U kunt een 'klik' horen iedere keer wanneer u de dosisinstelknop draait. Stel de dosis niet in door het aantal klikgeluiden te tellen. - Als u een verkeerde dosis instelt, kunt u de dosisinstelknop naar voren of achteren draaien om alsnog de juiste dosis in te stellen.	
- Wanneer uw dosis op één lijn staat met de dosisaanwijspijl, heeft u uw dosis geselecteerd. Zorg ervoor dat u uw voorgeschreven dosis selecteert. - De plaatjes tonen voorbeelden van hoe u uw dosis correct kunt kiezen. Zie plaatje K. - Als de dosisteller stopt voordat u uw voorgeschreven dosis tijdens het draaien bereikt, zie dan de rubriek 'Heeft u genoeg geneesmiddel?' onder deze instructies.	K 
Kies uw injectieplaats - Kies een injectieplaats op uw buik (houd 5 cm afstand van uw navel), bovenbenen of bovenarmen. - U kunt elke week injecteren in hetzelfde lichaamsdeel, maar zorg dat u niet dezelfde plaats gebruikt als bij uw vorige injectie.	

Stap 4 Uw dosis injecteren

- **Prik de naald volledig in uw huid.** Zie plaatje L.
- **Zorg dat u de dosisteller kunt zien. Bedek of raak de dosisteller niet aan met uw vingers.** Dit kan de injectie stoppen.



- **Druk de drukknop in en houd deze ingedrukt totdat de dosisteller weer op -0- staat.**
- **Blijf op de drukknop drukken met de naald in uw huid en tel langzaam tot 6.** Het cijfer -0- moet op één lijn staan met de dosisaanwijspijl. Zie plaatje M. U kunt een klik horen of voelen wanneer de dosisteller terugkeert naar -0-.



- **Verwijder de naald uit uw huid,** u kunt dan de drukknop loslaten. Zie plaatje N.
- Als de naald eerder wordt verwijderd, kan er een stroom oplossing uit de naaldpunt komen en wordt niet de volledige dosis gegeven.
- Als de injectieplaats gaat bloeden, druk dan een paar minuten zacht op het gebied om het bloeden tegen te gaan.
- Na injecteren ziet u mogelijk een druppel oplossing aan de naaldpunt. Dit is normaal en heeft geen invloed op uw dosis.



Stap 5 Na uw injectie

- **Leg het buitenste naaldkapje op een vlakke ondergrond en schuif de naaldpunt er voorzichtig in, zonder de naald of het kapje met uw vingers aan te raken.** Zie plaatje O.
- **Als de naald bedekt is, drukt u voorzichtig het buitenste naaldkapje volledig op de naald.** Het niet bedekken van de naald met het buitenste naaldkapje kan zorgen voor prikongelukken.



- **Draai de naald los** en gooi deze voorzichtig weg volgens de uitleg van uw arts, verpleegkundige, apotheker of lokale overheid. Zie plaatje P.
- **Probeer nooit het binnenste naaldkapje op de naald terug te plaatsen.** U zou zich kunnen prikken aan de naald.
- **Verwijder de naald altijd direct na elke injectie en gooi deze weg om verstopte naalden, besmetting, infectie, en verkeerde dosering te voorkomen.**
- **Bewaar uw pen nooit met de naald eraan vast.**



- **Plaats de pendop terug op uw pen na elk gebruik** ter bescherming van de oplossing tegen licht. Zie plaatje Q.
- Als de pen leeg is, gooi de pen dan weg zonder een naald erop, zoals voorgeschreven door uw arts, verpleegkundige, apotheker of lokale overheid.
- De bijsluiter en de lege doos kunnen worden weggegooid bij het huishoudelijk afval.



Heeft u genoeg geneesmiddel?

- **Als de dosisteller stopt voordat u uw voorgeschreven dosis tijdens het draaien bereikt**, dan is er niet genoeg geneesmiddel over voor een volledige dosis. Het getal op de dosisteller is de hoeveelheid geneesmiddel die nog over is in uw pen.
- **Als u meer geneesmiddel nodig heeft dan er over is in de pen**, kunt u uw dosis verdelen over twee pennen. Zorg ervoor dat u correct berekent als u uw dosis opsplijt. Als u twijfelt, gooi de gebruikte pen dan weg en neem de volledige dosis met een nieuwe pen.
- **Als u de dosis verkeerd opsplijt, injecteert u te weinig of te veel geneesmiddel**, wat kan zorgen voor een te hoge of te lage bloedsuikerspiegel.



Belangrijke informatie

- **Naalden zijn uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik. Gebruik uw naalden nooit opnieuw** want dit kan zorgen voor verstopte naalden, besmetting, infectie, lekken van geneesmiddel en verkeerde dosering.
- **Behandel uw pen met zorg. Lompe omgang of misbruik kan zorgen voor verkeerde dosering. Dit kan zorgen voor een te hoge of te lage bloedsuikerspiegel.**
- **Verzorgers moeten zeer voorzichtig zijn met het omgaan met naalden om prikongelukken en infectie te voorkomen.**
- **Gebruik deze pen niet zonder hulp als u blind of slechtziend bent en deze instructies niet kunt uitvoeren.** Vraag hulp van een persoon met goed zicht en die geoefend is in het gebruik van de Kyinsu-pen.
- **Houd de pen en naalden altijd buiten het zicht en bereik van anderen, vooral kinderen.**
- **Injecteer Kyinsu 1 keer per week. Als u uw Kyinsu niet gebruikt zoals voorgeschreven, kan dit zorgen voor een te hoge of te lage bloedsuikerspiegel.**
- **Als u meer dan 1 geneesmiddel voor injectie gebruikt, is het heel belangrijk om voor gebruik de naam en sterkte op het etiket van uw pen te controleren.**
- **Deel nooit uw pen of uw naalden met andere mensen.**

Uw pen onderhouden

- **U mag Kyinsu niet in de vriezer bewaren. Gebruik Kyinsu niet als het bevroren is geweest. Gooi de pen dan weg.**
- **Laat uw pen niet vallen of tegen een hard oppervlak aanstoten.**
- **Leg Kyinsu niet in direct zonlicht.**
- **Houd Kyinsu uit de buurt van hitte, magnetrons en uit de buurt van licht.**
- **Probeer uw pen niet te repareren of uit elkaar te halen.**
- **Laat uw pen niet in contact komen met stof, vuil of vocht.**
- **Uw pen niet wassen, onderdompelen of smeren.** De pen mag met een mild afwasmiddel op een vochtige doek gereinigd worden.
- **Zie de achterkant van deze bijsluiter om te lezen hoe u uw pen moet bewaren.**