

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

1 ml oppløsning inneholder 700 enheter insulin ikodek* (insulin icodec) og 2 mg semaglutid*.

Hver ferdigfylte penn inneholder 300 enheter insulin ikodek og 0,86 mg semaglutid i 0,43 ml oppløsning.

Hver ferdigfylte penn inneholder 700 enheter insulin ikodek og 2 mg semaglutid i 1 ml oppløsning.

Hver ferdigfylte penn inneholder 1 050 enheter insulin ikodek og 3 mg semaglutid i 1,5 ml oppløsning.

10 dosetrinn inneholder 10 enheter insulin ikodek og 0,029 mg semaglutid.

*Produsert i *Saccharomyces cerevisiae* ved rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (FlexTouch).

Klar, fargeløs eller nesten fargeløs, isotonisk oppløsning med en pH på ca. 7,4.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Kyinsu er indisert til behandling av voksne med diabetes mellitus type 2 som ikke er tilstrekkelig kontrollert med basalinsulin eller glukagonliknende peptid-1 (GLP-1)-reseptoragonister, som tillegg til kosthold og fysisk aktivitet, i kombinasjon med orale antidiabetika.

For resultater fra studier vedrørende kombinasjoner, effekter på glykemisk kontroll og populasjoner som ble undersøkt, se pkt. 4.4, 4.5 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Kyinsu gis én gang per uke ved subkutan administrering.

Kyinsu skal administreres samme dag hver uke. Kyinsu kan administreres når som helst på dagen.

Kyinsu administreres som dosetrinn.

Ti (10) dosetrinn inneholder 10 enheter insulin ikodek og 0,029 mg semaglutid.

Dosetelleren på pennen viser antall dosetrinn.

Maksimal anbefalt ukentlig dose er 350 dosetrinn, dvs. 350 enheter insulin ikodek og 1 mg semaglutid.

Kyinsu skal doseres i overensstemmelse med pasientens individuelle behov. Det anbefales å optimalisere glykemisk kontroll ved hjelp av dosejustering basert på egenmåling av fastende plasmaglukose.

På grunn av den lange halveringstiden til Kyinsu, anbefales ikke dosejustering ved akutt sykdom eller hvis pasienten gjør kortsiktige endringer i sitt fysiske aktivitetsnivå eller sitt vanlige kosthold. I disse situasjonene skal pasientene instrueres om å rådføre seg med helsepersonell for ytterligere veiledning om andre relevante justeringer, f.eks. glukoseinntak eller endringer i andre glukosesenkende legemidler.

Oppstart av Kyinsu

Behandling med basalinsulin eller GLP-1-reseptoragonist skal seponeres før oppstart av Kyinsu. Den anbefalte startdosen av Kyinsu er 40 dosetrinn (40 enheter insulin ikodek og 0,114 mg semaglutid), etterfulgt av individuelle dosejusteringer én gang per uke. Det anbefales hyppig glukosekontroll i overgangsperioden og i de påfølgende ukene.

Når Kyinsu gis i tillegg til behandling med sulfonylurea, bør det vurderes å seponere eller redusere dosen med sulfonylurea.

Bytte fra basalinsulin administrert daglig eller GLP-1-reseptoragonist administrert daglig

Ved bytte fra et basalinsulin eller en GLP-1-reseptoragonist administrert daglig, bør behandling med Kyinsu initieres dagen etter den siste administrerte dosen av det forrige daglige regimet (se pkt. 4.4).

Ved bytte fra et daglig basalinsulin til Kyinsu, kan justering av andre legemidler til behandling av diabetes vurderes. Blodglukose bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Bytte fra basalinsulin administrert én gang per uke

Det er ingen erfaring med bytte fra et ukentlig basalinsulin til Kyinsu. Ved bytte fra et ukentlig basalinsulin, bør tidspunktet for oppstart av behandlingen med Kyinsu være basert på den enkelte pasientens fastende plasmaglukose én uke etter siste administrerte dose av ukentlig basalinsulin.

Bytte fra GLP-1-reseptoragonist administrert én gang per uke

Ved bytte fra en ukentlig GLP-1-reseptoragonist, bør behandling med Kyinsu initieres én uke etter den siste administrerte dosen av den tidligere ukentlige GLP-1-reseptoragonistbehandlingen.

Dosetitrering

Kyinsu skal doseres i henhold til den enkelte pasientens behov.

Det anbefales å optimalisere glykemisk kontroll med dosejustering én gang i uken basert på fastende plasmaglukose (se pkt. 5.1).

Dosejustering skal foretas basert på egenmåling av fastende plasmaglukose på dagen for titrering og de to foregående dagene.

Glemt dose

Dersom en dose glemmes, skal den administreres så snart som mulig. Dersom dosen administreres innen 3 dager etter den glemte dosen, kan pasienten gjenoppta sitt opprinnelige regime med dosering én gang per uke.

Dersom det har gått mer enn 3 dager, skal den glemte dosen fortsatt administreres så snart som mulig. Regimet med dosering én gang per uke skal deretter endres til den ukedagen den glemte dosen ble administrert. Dersom den opprinnelige ukedagen for administrering skal opprettholdes, kan intervallet mellom påfølgende doser forlenges trinnvis for til slutt å oppnå samme doseringsdag.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig for eldre pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon anbefales hyppigere måling av glukose.

Kyinsu anbefales ikke til bruk hos pasienter med terminal nyresvikt på grunn av begrenset mengde data med semaglutid-komponenten (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 5.2). Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon anbefales hyppigere måling av glukose.

Erfaring med bruk av Kyinsu hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon er begrenset.

Forsiktighet bør utvises ved behandling med Kyinsu hos disse pasientene.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Kyinsu hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Kun til subkutan bruk.

Kyinsu må ikke administreres intravenøst, da dette kan medføre alvorlig hypoglykemi.

Kyinsu må ikke administreres intramuskulært, da dette kan endre absorpsjonen.

Kyinsu må ikke brukes i insulininfusjonspumper.

Kyinsu må ikke trekkes opp i en sprøyte fra sylinderrampullen som er i den ferdigfylte pennen (se pkt. 4.4).

Kyinsu administreres subkutan ved injeksjon i låret, overarmen eller abdominalveggen.

Injeksjonsstedene skal alltid varieres innen samme område for å redusere risikoen for lipodystrofi og kutan amyloidose (se pkt. 4.4).

Pasienter må instrueres til alltid å bruke en ny nål. Gjenbruk av pennennåler øker risikoen for tette nåler, noe som kan føre til underdosering. I tilfelle tette nåler, må pasientene følge instruksjonene som er beskrevet i bruksanvisningen til slutt i pakningsvedlegget (se pkt. 6.6).

Kyinsu er tilgjengelig i en ferdigfylt penn.

Dosetelleren viser antall dosetrinn av Kyinsu som skal injiseres.

Ingen omregning av dosen er nødvendig.

Den ferdigfylte pennen med Kyinsu kan gi følgende doser:

- Den ferdigfylte pennen på 0,43 ml gir 10–300 dosetrinn i én injeksjon, i trinn på 10 dosetrinn.
- Den ferdigfylte pennen på 1 ml gir 10–350 dosetrinn i én injeksjon, i trinn på 10 dosetrinn.
- Den ferdigfylte pennen på 1,5 ml gir 10–350 dosetrinn i én injeksjon, i trinn på 10 dosetrinn.

For mer informasjon før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffene eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Generelt

Kyinsu skal ikke brukes hos pasienter med diabetes mellitus type 1 eller til behandling av diabetisk ketoacidose.

Det er ingen terapeutisk erfaring hos pasienter med kongestiv hjertesvikt i New York Heart Association (NYHA) klasse IV.

Hypoglykemi

Hypoglykemi kan forekomme hvis dosen av Kyinsu er høyere enn nødvendig (se pkt. 4.5, 4.8 og 4.9). Utelatelse av et måltid eller anstrengende fysisk aktivitet som ikke er planlagt kan føre til hypoglykemi.

Alvorlig hypoglykemi kan føre til bevisstløshet og/eller krampeanfall, og kan medføre forbigående eller permanent hjerneskade eller til og med død.

Symptomene på hypoglykemi kommer vanligvis plutselig. De kan omfatte kaldsvetting, kald og blek hud, utmattelse (fatigue), nervøsitet eller skjelving, angst, unormal tretthet eller svakhet, forvirring, konsentrasjonsvansker, døsighet, usedvanlig stor sultfølelse, synsforstyrrelser, hodepine, kvalme og palpitasjon.

Pasienter som oppnår en betydelig forbedring av blodglukosekontroll (f.eks. ved intensivert behandling), kan oppleve endringer i sine vanlige varselsymptomer på hypoglykemi og må informeres om dette. Vanlige varselsymptomer på hypoglykemi kan forsvinne hos pasienter som har hatt diabetes lenge.

Faktorer som øker risikoen for hypoglykemi krever særlig nøye overvåking. Disse inkluderer endring i fysisk aktivitet, endring i kosthold eller uteblitte måltider, alkoholforbruk, samtidig behandling med visse andre legemidler (se pkt. 4.5), sykdom, forbedret insulinsensitivitet (f.eks. ved fjerning av stressfaktorer eller vektendring), endring i injeksjonsområdet og visse ukompenserte endokrine sykdommer.

Den forlengede effekten av basalinsuliner kan forsinke restitusjon etter hypoglykemi. Når en hypoglykemisk episode inntreffer, anbefales pasienten å måle blodglukosen tett inntil restitusjon.

Gastrointestinale bivirkninger

Bruk av GLP-1-reseptoragonister som semaglutid, én komponent av Kyinsu, kan være forbundet med gastrointestinale bivirkninger (se pkt. 4.8). Dette bør vurderes ved behandling av pasienter med nedsatt nyrefunksjon, da kvalme, oppkast og diaré kan forårsake dehydrering som kan føre til en forverring av nyrefunksjonen. Pasienter bør informeres om den potensielle risikoen for dehydrering i forhold til gastrointestinale bivirkninger og bør ta forholdsregler for å unngå væsketap.

Aspirasjon i forbindelse med generell anestesi eller dyp sedasjon

Tilfeller av pulmonal aspirasjon har blitt rapportert hos pasienter som får GLP-1-reseptoragonister og er under generell anestesi eller dyp sedasjon. Den økte risikoen for resterende mageinnhold på grunn av forsinket magetømming (se pkt. 4.8) bør derfor vurderes før igangsettelse av prosedyrer med generell anestesi eller dyp sedasjon.

Hyperglykemi

Forekomsten av hyperglykemiske hendelser økte for Kyinsu sammenlignet med insulin glargin kombinert med insulin aspart (4,1 % versus 1,2 %) og sammenlignet med insulin ikodek (4,2 % versus 2,6 %). For Kyinsu ble de fleste hyperglykemiske hendelsene rapportert i løpet av de første 12 ukene av behandlingen. Hos pasienter som tidligere ble behandlet med høyere daglige doser basalinsulin (≥ 40 E) før studien og hadde høyere glykert hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) ($\geq 8,5$ %) ved baseline, økte fastende plasmaglukose opptil 3 mmol/l innen de første to ukene etter initiering av Kyinsu. Deretter begynte disse verdiene å reduseres, returnerte til baselineverdier ved uke 7–9 og nådde glykemisk mål ($< 7,2$ mmol/l) ved uke 14–17. Under behandlingsinitiering skal pasientens blodglukoseverdi overvåkes nøye. Innledende økninger i fastende plasmaglukose vil forsvinne etter kontinuerlig titrering (se pkt. 4.2).

Utilstrekkelig dosering og/eller seponering av legemidler mot diabetes kan føre til hyperglykemi og potensielt til diabetisk ketoacidose. Annen samtidig sykdom, spesielt infeksjoner, kan føre til hyperglykemi og dermed føre til økt behov for behandling mot diabetes.

Vanligvis utvikler de første symptomene på hyperglykemi seg gradvis over en periode på timer eller dager. De omfatter tørste, økt vannlatingsfrekvens, kvalme, oppkast, døsighet, rød og tørr hud, munntørrehet, manglende appetitt samt acetonluktede ånde. Ubehandlet hyperglykemi kan etter hvert føre til diabetisk ketoacidose, som er potensielt dødelig. Administrering av hurtigvirkende insulin bør vurderes i tilfeller med alvorlig hyperglykemi.

Akutt pankreatitt

Akutt pankreatitt har blitt observert ved bruk av GLP-1-reseptoragonister, inkludert semaglutid (se pkt. 4.8). Pasientene bør informeres om de karakteristiske symptomene på akutt pankreatitt. Ved mistanke om pankreatitt skal Kyinsu seponeres. Dersom pankreatitt bekreftes, skal ikke behandling med Kyinsu gjenopptas. Forsiktighet bør utvises ved behandling av pasienter som tidligere har hatt pankreatitt.

Diabetisk retinopati

Økt risiko for å utvikle komplikasjoner av diabetisk retinopati er observert hos pasienter med diabetisk retinopati som behandles med insulin og semaglutid. Pasienter med diabetisk retinopati i anamnesen bør derfor følges opp nøye og behandles i henhold til kliniske retningslinjer. Rask forbedring av glukosekontroll har blitt forbundet med midlertidig forverring av diabetisk retinopati (se pkt. 4.8), men andre mekanismer kan ikke utelukkes. Det er ingen erfaring med Kyinsu hos pasienter med ukontrollert og potensielt ustabil diabetisk retinopati eller makulopati, og Kyinsu anbefales derfor ikke til disse pasientene.

For pasienter uten diabetisk retinopati ved behandlingsstart, se pkt. 4.8.

Overfølsomhetsreaksjoner

Akutte allergiske reaksjoner mot enten insulin ikodek eller semaglutid kan være potensielt livstruende.

I kliniske studier på Kyinsu har overfølsomhetsreaksjoner blitt rapportert hos pasienter behandlet med Kyinsu (se pkt. 4.8).

Lipodystrofi og kutan amyloidose (reaksjoner på injeksjonsstedet)

Pasienter må instrueres i å utføre kontinuerlig rotering av injeksjonssted for å redusere risikoen for å utvikle lipodystrofi og kutan amyloidose (se pkt. 4.8). Det er en potensiell risiko for forsinket insulinabsorpsjon og forverret glykemisk kontroll etter insulininjeksjoner på områder med disse bivirkningene. Hypoglykemi har blitt rapportert etter plutselig endring i injeksjonssted til et område

uten reaksjoner. Overvåking av blodglukose anbefales etter endring i injeksjonssted fra et område med reaksjoner til et upåvirket område, og dosejustering av antidiabetika kan vurderes.

Kombinasjon av pioglitazon og insulinpreparater

Tilfeller av hjertesvikt har blitt rapportert når pioglitazon ble brukt i kombinasjon med insulin, spesielt hos pasienter med risikofaktorer for utvikling av kongestiv hjertesvikt. Dette bør tas i betraktning hvis behandling med kombinasjonen pioglitazon og Kyinsu vurderes. Hvis kombinasjonen brukes, skal pasienter observeres for tegn og symptomer på kongestiv hjertesvikt, vektøkning og ødem. Pioglitazon skal seponeres hvis det oppstår forverring av hjertesymptomer.

Å unngå feilmedisinering

Pasienter må instrueres om alltid å kontrollere etiketten på den ferdigfylte pennen før hver injeksjon for å unngå utilsiktet forveksling mellom Kyinsu og andre injiserbare diabeteslegemidler.

Pasientene må kontrollere visuelt de innstilte dosetrinnene på dosetelleren på den ferdigfylte pennen. Pasienter som er blinde eller har dårlig syn må få beskjed om at de alltid må få hjelp/assistanse fra en annen person som har godt syn og som er opplært i bruken av den ferdigfylte pennen.

For å unngå feildosering og potensiell overdosering, skal pasienter og helsepersonell aldri bruke en sprøyte til å trekke legemidlet fra sylinderrampullen i den ferdigfylte pennen.

I tilfelle tett nål må pasienter følge instruksjonene som er beskrevet i bruksanvisningen til slutt i pakningsvedlegget.

Bytte fra annen injiserbar diabetesbehandling til ukentlig Kyinsu

Ved bytte fra annen injiserbar diabetesbehandling kan det oppstå feilmedisinering i form av f.eks. overdosering eller feildosering. Disse feilene kan føre til hypoglykemi, hyperglykemi eller gastrointestinale bivirkninger. Pasienter som bytter fra en daglig eller én gang per uke injiserbar diabetesbehandling, må instrueres om å kontrollere at de injiserer riktig foreskrevet dose én gang i uken. Pasienter som er usikre på riktig dose må instrueres til å rådføre seg med helsepersonell for videre veiledning.

Immunogenisitet

Administrering av Kyinsu kan forårsake dannelse av antistoffer mot insulin ikodek og/eller semaglutid. I sjeldne tilfeller kan tilstedeværelsen av slike antistoffer nødvendiggjøre justering av dosen Kyinsu for å korrigere en tendens til hyperglykemi eller hypoglykemi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen kliniske studier av potensielle interaksjoner med legemidler, mat eller alkohol har blitt gjennomført for Kyinsu. Interaksjoner med andre legemidler identifisert med bruken av enkeltkomponentene insulin ikodek og semaglutid er presentert nedenfor.

Insulin ikodek

En rekke legemidler er kjent for å ha interaksjon med glukosemetabolisme.

Stoffer som kan redusere insulinbehovet

Antidiabetika, GLP-1-reseptoragonister, sulfonylurea, monoaminoksidase (MAO)-hemmere, betablokkere, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hemmere, salisylater, anabole steroider og sulfonamider.

Stoffer som kan øke insulinbehovet

Orale prevensjonsmidler, tiazider, glukokortikoider, thyroideahormoner, sympatomimetika, veksthormon og danazol.

Oktreotid/lanreotid kan enten øke eller redusere insulinbehovet.

Alkohol kan forsterke eller redusere den hypoglykemiske effekten av insulin.

Betablokkere kan maskere symptomene på hypoglykemi.

Semaglutid

Semaglutid kan forsinke magetømming og kan potensielt påvirke absorpsjonen av orale legemidler som administreres samtidig. Den potensielle effekten av semaglutid på absorpsjonen av orale legemidler administrert samtidig ble undersøkt for semaglutid 1 mg ved steady state-eksponering.

Ingen klinisk relevante legemiddelinteraksjoner med semaglutid ble observert basert på de undersøkte legemidlene (warfarin og andre kumarinderivater, paracetamol, orale prevensjonsmidler, atorvastatin, digoksin og metformin). Derfor er ingen dosejustering nødvendig når disse legemidlene administreres samtidig med semaglutid.

- Warfarin og andre kumarinderivater: Ved initiering av behandling med semaglutid hos pasienter på warfarin eller andre kumarinderivater, anbefales hyppig overvåking av INR (International Normalised Ratio). Semaglutid endret ikke samlet eksponering eller C_{max} av R- og S-warfarin etter en enkeltdose warfarin (25 mg). Farmakodynamiske effekt av warfarin målt med INR ble ikke påvirket på noen klinisk relevant måte. Tilfeller av redusert INR har imidlertid blitt rapportert ved samtidig bruk av acenokumarol og semaglutid.
- Paracetamol: Semaglutid forsinket magetømmingshastigheten. Vurderingen er basert på farmakokinetikken til paracetamol ved en standardisert måltidstest. Paracetamol $AUC_{0-60 \text{ min}}$ og C_{max} ble redusert med henholdsvis 27 % og 23 % ved samtidig bruk av semaglutid 1 mg. Total paracetamol-eksponering ($AUC_{0-5 \text{ t}}$) ble ikke påvirket. Ingen klinisk relevant effekt på paracetamol ble observert med semaglutid. Det er ikke nødvendig med dosejustering av paracetamol ved samtidig administrering med semaglutid.
- Orale prevensjonsmidler: Semaglutid forventes ikke å redusere effekten av orale prevensjonsmidler. Semaglutid endret ikke den samlede eksponeringen av etinyløstradiol og levonorgestrel i klinisk relevant grad når et oralt kombinert prevensjonsmiddel (0,03 mg etinyløstradiol/0,15 mg levonorgestrel) ble administrert samtidig med semaglutid. Eksponering av etinyløstradiol ble ikke påvirket. En økning på 20 % ble observert for levonorgestrel-eksponering ved steady state. C_{max} ble ikke påvirket for noen av forbindelsene.
- Atorvastatin: Semaglutid endret ikke samlet eksponering av atorvastatin etter administrering av en enkeltdose av atorvastatin (40 mg). C_{max} for atorvastatin ble redusert med 38 %. Dette ble vurdert til ikke å være klinisk relevant.
- Digoksin: Semaglutid endret ikke samlet eksponering eller C_{max} av digoksin etter en enkeltdose digoksin (0,5 mg).

- Metformin: Semaglutid endret ikke samlet eksponering eller C_{max} av metformin etter dosering på 500 mg to ganger daglig i 3,5 dager.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Det finnes ingen tilgjengelig informasjon om fertilitet, graviditet og amming for Kyinsu. Advarslene og forholdsreglene som er identifisert for enkeltkomponentene, er presentert nedenfor.

Kvinner i fertil alder

Kvinner i fertil alder må bruke sikker prevensjon under og opptil 2 måneder etter behandling med Kyinsu.

Graviditet

Det er ingen klinisk erfaring med bruk av insulin ikodek hos gravide kvinner. Reproduksjonsstudier med insulin ikodek på dyr har ikke vist noen effekter når det gjelder embryotoksisitet og teratogenisitet.

Det finnes begrensede data for bruk av semaglutid hos gravide kvinner. Reproduksjonsstudier på dyr med semaglutid har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Kyinsu skal på grunn av funn med semaglutid i dyrestudier og begrenset klinisk erfaring ikke brukes under graviditet.

Dersom en pasient ønsker å bli gravid, eller blir gravid, skal Kyinsu seponeres. Kyinsu skal på grunn av den lange halveringstiden seponeres minst 2 måneder før en planlagt graviditet (se pkt. 5.2).

Amming

Det er ukjent om insulin ikodek utskilles i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige farmakodynamiske/toksikologiske data hos rotter har vist utskillelse av insulin ikodek i melk. Risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Semaglutid ble skilt ut i melken hos diegivende rotter. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes.

Kyinsu skal på grunn av funnene hos diegivende rotter for enkeltkomponentene ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Effekten av insulin ikodek på fertilitet hos mennesker er ukjent. Reproduksjonsstudier med insulin ikodek på dyr har ikke indikert negativ effekt på fertilitet.

Effekten av semaglutid på fertilitet hos mennesker er ukjent. Semaglutid påvirket ikke fertiliteten hos hannrotter. Hos hunnrotter ble det observert en økning i brunstperiodens lengde og en liten reduksjon i antall egglosninger ved doser forbundet med vekttap hos moren (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Kyinsu har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

Pasientens evne til å konsentrere seg og reagere kan svekkes som et resultat av hypoglykemi eller hyperglykemi, eller for eksempel som et resultat av synsforstyrrelser. Dette kan utgjøre en risiko i situasjoner der disse evnene er spesielt viktige (f.eks. ved bilkjøring eller bruk av maskiner).

Pasienter må rådes til å ta forholdsregler for å unngå hypoglykemi mens de kjører. Dette er spesielt viktig for pasienter som har nedsatt eller manglende oppmerksomhet på varselsymptomer på hypoglykemi eller som opplever hyppige episoder med hypoglykemi. I disse tilfellene bør det vurderes om bilkjøring er tilrådelig.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofil

Samlet sett er sikkerhetsprofilen for insulin ikodek/semaglutid i samsvar med sikkerhetsprofilen til enkeltkomponentene. De hyppigst rapporterte bivirkningene under behandling med insulin ikodek/semaglutid er hypoglykemi og gastrointestinale bivirkninger, inkludert kvalme (20,1 %) og diaré (13,8 %) (se avsnittet «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger»).

Bivirkningstabell

Det kliniske utviklingsprogrammet for insulin ikodek/semaglutid inkluderte 1 325 pasienter behandlet med insulin ikodek/semaglutid fra kliniske fase 3a-studier, hver med 52 ukers varighet.

Bivirkninger assosiert med insulin ikodek/semaglutid som er innhentet fra kliniske studier, er beskrevet nedenfor. Bivirkningene er kodet etter foretrukne begreper etter MedDRA organklasser og angitt etter frekvens basert på fase 3a-kliniske studier. Frekvenskategorier er angitt etter følgende konvensjon: Svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvenskategori presenteres bivirkninger etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1 Bivirkninger

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet		Hypersensitivitet ¹		Anafylaktisk reaksjon ⁷	
Stoffskifte- og ernærings- betingede sykdommer	Hypoglykemi	Redusert appetitt			
Nevrologiske sykdommer		Hodepine Svimmelhet	Dysgeusi		
Øye- sykdommer		Komplikasjoner av diabetisk retinopati ²			
Hjerte- sykdommer		Økt hjerterefrekvens ³			
Gastro- intestinale sykdommer	Kvalme Diaré	Oppkast Magesmerte ⁴ Abdominal distensjon Forstoppelse Dyspepsi Gastritt Gastroøsofageal reflukssykdom (GERD) Eruktasjon Flatulens	Akutt pankreatitt Forsinket mage- tømming ⁷		Tarm- obstruksjon ⁸

MedDRA organklasse- system	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i lever og galleveier			Gallesten		
Hud- og underhuds- sykdommer				Lipodystrofi Kutan amyloidose	Angioødem ⁸
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjons stedet		Fatigue	Reaksjon på injeksjons- stedet ⁵ Perifert ødem ⁶		
Undersøkelser		Økt lipase ⁷ Økt amylase ⁷			

¹Gruppeterm som dekker bivirkninger relatert til hypersensitivetsreaksjoner, slik som utslett.

²Gruppeterm som dekker bivirkninger relatert til diabetisk retinopati.

³Gruppeterm som dekker bivirkninger relatert til økt hjerterefrekvens.

⁴Gruppeterm som dekker bivirkninger relatert til magesmerter.

⁵Gruppeterm som dekker bivirkninger relatert til reaksjoner på injeksjonsstedet.

⁶Gruppeterm som dekker bivirkninger relatert til perifert ødem.

⁷Bivirkninger observert i fase 3a-studier med monoterapi med subkutan semaglutid.

⁸Fra bivirkningsrapporter etter markedsføring ved monoterapi med subkutan semaglutid.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypoglykemi

I kliniske fase 3a-studier med insulin ikodek/semaglutid ble alvorlig hypoglykemi definert som hypoglykemi assosiert med alvorlig kognitiv svikt som krevde ekstern hjelp for restitusjon, og klinisk signifikant hypoglykemi ble definert som plasmaglukoseverdi lavere enn 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 som tidligere ble behandlet med basalinsulin, var andelen pasienter som rapporterte alvorlige eller klinisk signifikante hypoglykemiske episoder 7,1 % versus 20,8 % (insulin ikodek/semaglutid versus insulin ikodek) og 10,0 % versus 58,5 % (insulin ikodek/semaglutid versus basal-bolus insulinregime). Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 som tidligere ble behandlet med GLP-1-reseptoragonister, var andelen pasienter som rapporterte alvorlige eller klinisk signifikante hypoglykemiske episoder 3,5 % versus 3,8 % (insulin ikodek/semaglutid versus subkutan semaglutid).

Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 som tidligere ble behandlet med basalinsulin, var den estimerte frekvensen av alvorlige eller klinisk signifikante hypoglykemiske episoder per pasientår med eksponering (PYE) 0,153 versus 0,68 (insulin ikodek/semaglutid versus insulin ikodek) og 0,257 versus 2,18 (insulin ikodek/semaglutid versus basal-bolus insulinregime). Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 som tidligere ble behandlet med GLP-1-reseptoragonister, var den estimerte frekvensen av alvorlige eller klinisk signifikante hypoglykemiske episoder per PYE 0,04 versus 0,033 (insulin ikodek/semaglutid versus subkutan semaglutid).

Gastrointestinale bivirkninger

I kliniske fase 3a-studier forekom kvalme hos 20,1 %, diaré hos 13,8 % og oppkast hos 9,1 % av pasientene behandlet med insulin ikodek/semaglutid.

Hos pasienter som tidligere ble behandlet med GLP-1-reseptoragonister, var andelen pasienter som rapporterte kvalme 11,7 % med insulin ikodek/semaglutid sammenlignet med 11,5 % med subkutan

semaglutid, andelen som rapporterte diaré var henholdsvis 11,1 % versus 12,4 %, og andelen som rapporterte oppkast var henholdsvis 5,3 % versus 6,5 %. Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 som tidligere ble behandlet med basalinsulin, var andelen pasienter som rapporterte kvalme 23,8 % med insulin ikodek/semaglutid sammenlignet med 3,9 % med insulin ikodek, andelen som rapporterte diaré var henholdsvis 15,8 % versus 7,3 % og andelen som rapporterte oppkast var henholdsvis 10,6 % versus 2,6 %. Andelen pasienter som rapporterte kvalme var 21,8 % med insulin ikodek/semaglutid sammenlignet med 2,4 % med et basal-bolus insulinregime, andelen som rapporterte diaré var henholdsvis 12,6 % versus 5,5 % og andelen som rapporterte oppkast var henholdsvis 10,0 % versus 2,7 %.

De fleste tilfellene var av mild til moderat alvorlighetsgrad og av median varighet på 2–4 dager, og innrapporteringen av hendelser ble redusert over tid. Bivirkningene førte til seponering av behandlingen hos 2,5 %, behandlingsavbrudd hos 1,7 % og dosereduksjon hos 4,2 % av pasientene.

Komplikasjoner av diabetisk retinopati

I en to-årig klinisk studie med subkutan semaglutid ble 3 297 pasienter med diabetes type 2, høy kardiovaskulær risiko, langvarig diabetes og dårlig kontrollert blodglukose undersøkt. I denne studien forekom adjudiserte tilfeller med komplikasjoner av diabetisk retinopati hos flere pasienter behandlet med subkutan semaglutid (3,0 %) sammenlignet med placebo (1,8 %). Dette ble observert hos pasienter som ble behandlet med insulin og som hadde kjent diabetisk retinopati. Behandlingsforskjellen kom tidlig til syne og vedvarte gjennom hele studien.

I fase 3a-studier med insulin ikodek/semaglutid med 52 ukers behandlingsvarighet som involverte 2 637 pasienter med langvarig diabetes mellitus type 2, ble bivirkninger relatert til diabetisk retinopati rapportert hos 9,3 % av deltakerne behandlet med insulin ikodek/semaglutid og 8,1 % av deltakerne behandlet med komparatorer. Hos pasienter uten diabetisk retinopati ved baseline, ble hendelser med diabetisk retinopati observert ved uke 52 hos 5,2 % i insulin ikodek/semaglutid-gruppen og 3,8 % i komparatorgruppen. De fleste hendelsene var milde eller moderate, og det ble ikke påvist tegn/symptomer under øyeundersøkelsen ved studiens avslutning.

Hud- og underhudssykdommer

Lipodystrofi (inkludert lipohypertrofi, lipoatrofi) og kutan amyloidose kan forekomme på injeksjonsstedet og forsinke lokal insulinabsorpsjon. Kontinuerlig rotering av injeksjonssted innen et gitt injeksjonsområde kan bidra til å redusere eller forebygge disse bivirkningene (se pkt. 4.4).

Økt hjerterefrekvens

Økt hjerterefrekvens har blitt observert med GLP-1-reseptoragonister. I den semaglutid-naive populasjonen i to av fase 3a-studiene var de estimerte gjennomsnittlige pulsendringene med insulin ikodek/semaglutid henholdsvis 1,59 slag per minutt versus -0,12 slag per minutt (insulin ikodek/semaglutid versus insulin ikodek) og 1,11 slag per minutt versus 0,67 slag per minutt (insulin ikodek/semaglutid versus basal-bolus-insulinregime). Fase 3a-studien som sammenlignet insulin ikodek/semaglutid med semaglutid viste en estimert gjennomsnittlig endring i puls på -1,11 slag per minutt for insulin ikodek/semaglutid og -0,40 slag per minutt for semaglutid.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Hypoglykemi og gastrointestinale bivirkninger kan utvikles hvis en pasient doseres med mer Kyinsu enn nødvendig.

Hypoglykemi kan utvikles i flere stadier:

- Milde hypoglykemiske episoder kan behandles med oralt inntak av glukose eller andre sukkerholdige produkter. Det anbefales derfor at pasienten alltid har med seg sukkerholdige produkter.
- Alvorlige hypoglykemiske episoder der pasienten ikke er i stand til å behandle seg selv, kan behandles med glukagon gitt intramuskulært, subkuttant eller intranasalt av en opplært person, eller med glukose gitt intravenøst av helsepersonell. Glukose må gis intravenøst hvis pasienten ikke reagerer på glukagon innen 10–15 minutter. Når pasienten igjen er ved bevissthet, anbefales orale karbohydrater for å forhindre tilbakefall.

Ved gastrointestinale bivirkninger bør egnet behandling initieres i henhold til pasientens kliniske tegn og symptomer. En forlenget periode med observasjon og behandling av gastrointestinale symptomer kan være nødvendig med tanke på den lange halveringstiden til semaglutid på ca. 1 uke.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler til diabetesbehandling. Insuliner og analoger til injeksjon, langtidsvirkende, ATC-kode: A10AE57

Virkningsmekanisme

Insulin ikodek/semaglutid kombinerer to virkestoffer med komplementære virkningsmekanismer for å forbedre glykemisk kontroll: insulin ikodek, en basalinsulinanalog, og semaglutid, en GLP-1-reseptoragonist.

Insulin ikodek

En langsom og stabil glukosenedsettende effekt av insulin ikodek styres av albuminbinding samt redusert insulinreseptorbinding og redusert clearance. Den forlengede halveringstiden til insulin ikodek skyldes et depot med insulin ikodek i sirkulasjonen og i interstitialrommet, hvorfra insulin ikodek frigjøres langsomt og kontinuerlig og bindes spesifikt til insulinreseptoren. Når insulin ikodek bindes til humaninsulinreseptoren, gir det samme farmakologiske effekt som humaninsulin.

Primær effekt av insulin, inkludert insulin ikodek, er regulering av glukosemetabolismen. Insulin og dets analoger senker blodglukose ved å aktivere spesifikke insulinreseptorer for å stimulere perifert glukoseopptak, spesielt ved skjelettmuskulatur og fett, samt ved å hemme hepatisk glukoseproduksjon. Insulin hemmer også lipolyse og proteolyse, og øker proteinsyntese.

Semaglutid

Semaglutid er en GLP-1-analog med 94 % sekvenslikhet med human GLP-1. Semaglutid fungerer som en GLP-1-reseptoragonist som bindes selektivt til og aktiverer GLP-1-reseptoren, målet til endogent GLP-1.

GLP-1 er et fysiologisk hormon som har flere funksjoner innen glukoseregulering og appetittregulering, og i det kardiovaskulære systemet. Effektene på glukose og appetitt blir spesifikt mediert via GLP-1-reseptorer i pankreas og i hjernen.

Semaglutid reduserer blodglukose på en glukoseavhengig måte ved å stimulere insulinsekresjon og senke glukagonsekresjon når blodglukosen er høyt. Mekanismen med blodglukosesenking involverer også en mindre forsinkelse i magetømming i den tidlige postprandiale fasen. Ved hypoglykemi reduserer semaglutid insulinsekresjon og svekker ikke glukagonsekresjon.

Semaglutid reduserer kroppsvekt og kroppsfettmasse via nedsatt energiinntak, som involverer en generelt redusert appetitt. I tillegg reduserer semaglutid preferansen for matvarer med høyt fettinnhold.

GLP-1-reseptorer er også uttrykt i hjertet, blodkar, immunsystemet og nyrer. Virkningsmekanismen til semaglutid er sannsynligvis sammensatt. Indirekte effekter av semaglutid i kliniske studier er indikert ved gunstig effekt på plasmalipider, senket systolisk blodtrykk og redusert inflammasjon, men direkte effekter er sannsynligvis også involvert. I dyrestudier minsket semaglutid utviklingen av aterosklerose ved å forhindre progresjon av aortaplakk og redusere betennelse i plakket.

Kliniske data viste at semaglutid reduserte albuminuri hos pasienter med nyresykdom.

Farmakodynamiske effekter

Insulin ikodek/semaglutid

Effekten av kombinasjonen insulin ikodek og semaglutid på farmakodynamikken til insulin ikodek/semaglutid har ikke blitt undersøkt i en klinisk farmakologistudie.

Klinisk effekt og sikkerhet

Sikkerheten og effekten av insulin ikodek/semaglutid ble evaluert i tre multinasjonale, randomiserte, aktivt kontrollerte, parallellgruppe kliniske fase 3-studier. I de tre kliniske studiene (COMBINE 1–3) var det primære målet vurderingen av glykemisk kontroll målt ved endring i HbA_{1c} fra baseline til uke 52. Disse studiene ble utført med ulike populasjoner av pasienter med diabetes mellitus type 2, definert av deres tidligere antidiabetiske behandling. Komparatorbehandlingene besto av insulin ikodek én gang per uke (COMBINE 1), subkutan semaglutid 1 mg (COMBINE 2) og et basal-bolusregime bestående av insulin glargin 100 enheter/ml og insulin aspart (COMBINE 3).

I alle kliniske fase 3a-studier var startdosen av insulin ikodek/semaglutid 40 dosetrinn (tilsvarende 40 enheter insulin ikodek og 0,114 mg semaglutid), og dosene ble titrert én gang per uke med +/- 10 dosetrinn etter et titreringsregime (se tabell 2).

Tabell 2 Titreringsregime for insulin ikodek/semaglutid i COMBINE 1–3

Fastende plasmaglukose			Dosejustering
Verdi som skal brukes	mmol/l	mg/dl	Dosetrinn
Laveste fastende plasmaglukose	< 4,4	< 80	-10
Gjennomsnitt av fastende plasmaglukose	4,4–7,2	80–130	0
	> 7,2	> 130	+10

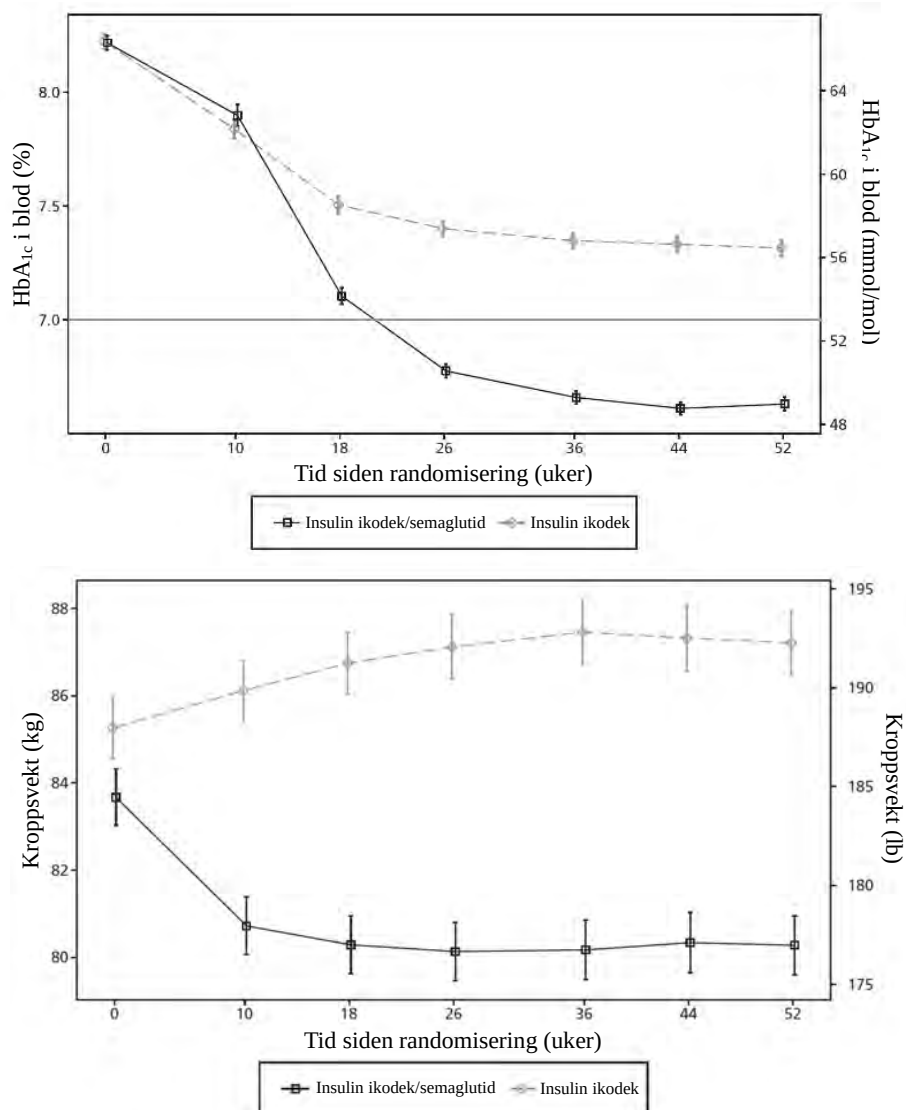
I de kliniske fase 3-studiene var dosejusteringen basert på gjennomsnittet av tre selvmålte plasmaglukoseverdier («self-measured plasma glucose», SMPG) målt før frokost på dagen for titrering og de to foregående dagene.

I de kliniske fase 3-studiene med pasienter med diabetes mellitus type 2 var det tillatt å opprettholde eksisterende ikke-insulinbasert antidiabetisk behandling på samme dosenivå, med unntak av glinider, sulfonylureaforbindelser og DPP4-hemmere, som ble seponert.

Bytte fra basalinsulin: insulin ikodek/semaglutid sammenlignet med basalinsulin ikodek én gang per uke (studie 4591 – COMBINE 1)

En 52-ukers randomisert, åpen klinisk studie ble gjennomført med pasienter med diabetes mellitus type 2 som ikke var tilstrekkelig kontrollert med basalinsulin, som ble randomisert til insulin ikodek/semaglutid eller insulin ikodek, alle med (93,6 %) eller uten (6,4 %) orale antidiabetika. Ved baseline hadde pasientene en gjennomsnittlig varighet av diabetes på 15,34 år, en gjennomsnittlig HbA_{1c} på 8,22 % og en gjennomsnittlig BMI på 29,90 kg/m².

De viktigste resultatene fra studien er vist i figur 1 og i tabell 3.



Gjennomsnitt (symbol) ± standardfeil for gjennomsnittet (feilfelt).

Figur 1 Gjennomsnittlig endring i HbA_{1c} per behandlingsuke (øverst) og gjennomsnittlig endring i kroppsvekt per behandlingsuke (nederst) – COMBINE 1

Tabell 3 Resultater fra en åpen (52-ukers) klinisk studie som sammenligner insulin ikodek/semaglutid én gang per uke med insulin ikodek én gang per uke hos deltakere med diabetes mellitus type 2, som ikke er tilstrekkelig kontrollert med daglig basalinsulin – COMBINE 1

	Insulin ikodek/semaglutid	Insulin ikodek
N (Fullt analysesett)	646	645
HbA _{1c} (%)		
Baseline (gjennomsnitt)	8,22	8,22
Studieslutt*	6,67	7,33
Endring fra baseline ved uke 52*	-1,55	-0,89
Estimert differanse [95 % KI]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	
Pasienter (%) som oppnådde HbA _{1c} -mål		
< 7 % uten nivå 2 eller 3 hypoglykemi og uten vektøkning	55,7	10,2
Estimert oddsratio [95 % KI]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	
Fastende plasmaglukose (FPG) (mmol/l)		
Studieslutt*	6,92	7,06
Endring fra baseline ved uke 52*	-1,68	-1,54
Estimert differanse [95 % KI]	-0,14 [-0,38; 0,10] ^b	
Tid innenfor målområdet 3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl) (%)		
Uke 48–52*	73,3	61,8
Estimert differanse [95 % KI]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Kroppsvekt (kg)		
Baseline (gjennomsnitt)	83,67	85,26
Endring fra baseline ved uke 52*	-3,70	1,89
Estimert differanse [95 % KI]	-5,59 [-6,14; -5,04] ^a	
Frekvenser av hypoglykemiske episoder per PYE*		
Nivå 2 eller nivå 3 (% av pasienter*)	7,1	20,8
Frekvens av hypoglykemi	0,153	0,68
Estimert frekvensratio [95 % KI]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Ukentlig basalinsulindose (E)		
Uke 50–52 (gjennomsnitt)*	182	355
Estimert differanse [95 % KI]	-172 [-190; -155] ^b	

PYE = pasientår med eksponering («patient years of exposure»)

*Minste kvadraters («Least Squares», LS) gjennomsnitt

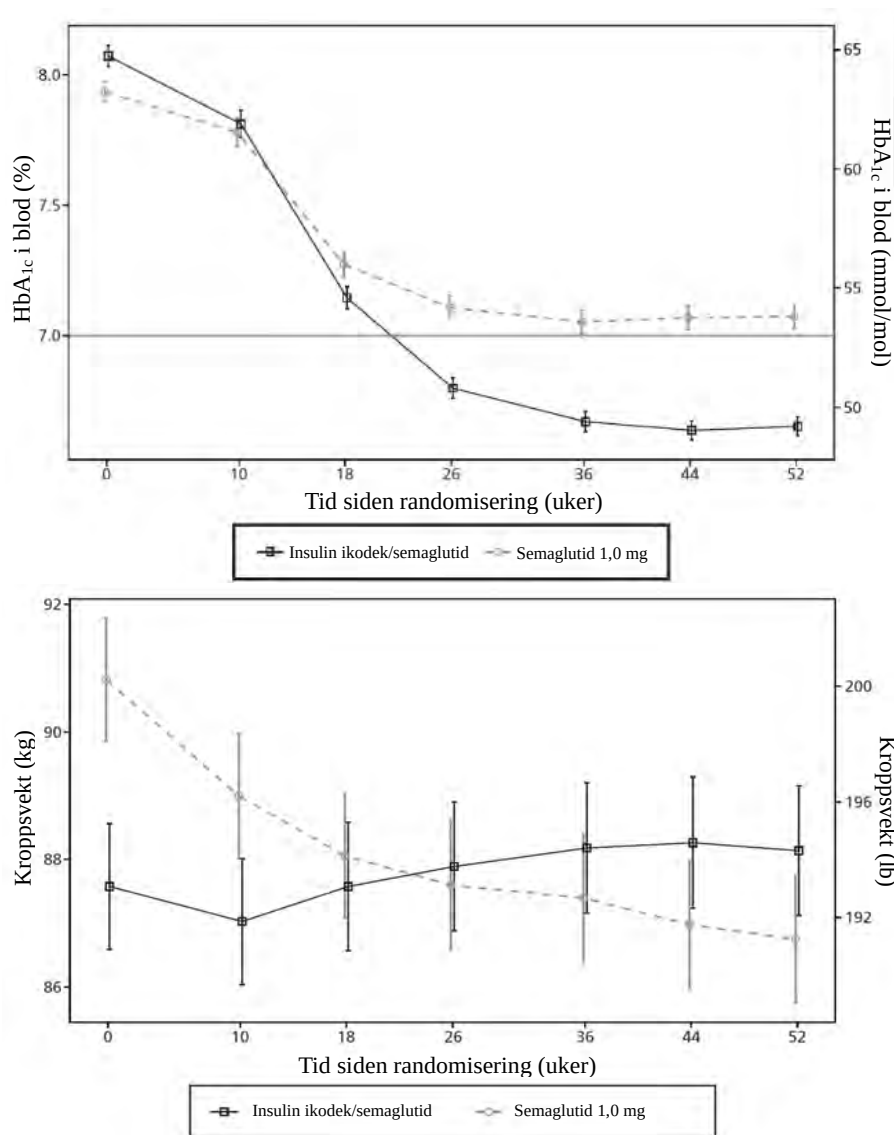
^a Kontrollert for multiplisitet.

^b Ikke kontrollert for multiplisitet.

^c 11,5 % tilsvarer ca. 166 minutter mer brukt innenfor området per dag.

Bytte fra GLP-1-reseptoragonist: insulin ikodek/semaglutid sammenlignet med GLP-1-reseptoragonist (studie 4592 – COMBINE 2)

I en 52-ukers randomisert, åpen klinisk studie ble sikkerhet og effekt av insulin ikodek/semaglutid sammenlignet med semaglutid én gang per uke hos pasienter med diabetes mellitus type 2 som hadde utilstrekkelig glykemisk kontroll med en GLP-1-reseptoragonist. Studien evaluerte effekten av begge behandlingene med (95,6 %) eller uten (4,4 %) orale antidiabetika. Ved baseline hadde pasientene en gjennomsnittlig varighet av diabetes på 12,64 år, en gjennomsnittlig HbA_{1c} på 8,0 % og en gjennomsnittlig BMI på 31,11 kg/m².



Gjennomsnitt (symbol) $\pm$ standardfeil for gjennomsnittet (feilfelt).

Figur 2 Gjennomsnittlig endring i HbA_{1c} per behandlingsuke (øverst) og gjennomsnittlig endring i kroppsvekt per behandlingsuke (nederst) – COMBINE 2

Tabell 4 Resultater fra en åpen (52-ukers) klinisk studie som sammenligner insulin ikodek/semaglutid én gang per uke med semaglutid én gang per uke hos deltakere med diabetes mellitus type 2, som ikke er tilstrekkelig kontrollert med en GLP-1-reseptoragonist – COMBINE 2

COMBINE 2		
	Insulin ikodek/semaglutid	Semaglutid 1 mg
N (Fullt analysesett)	342	341
HbA _{1c} (%)		
Baseline (gjennomsnitt)	8,07	7,93
Studieslutt*	6,65	7,10
Endring fra baseline ved uke 52*	-1,35	-0,90
Estimert differanse [95 % KI]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Pasienter (%) som oppnådde HbA _{1c} -mål		
< 7 % uten nivå 2 eller 3 hypoglykemi og uten vektøkning ved uke 52*	30,2	40,5

	Insulin ikodek/semaglutid	Semaglutid 1 mg
Estimert oddsforhold [95 % KI]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	
Fastende plasmaglukose (FPG) (mmol/l)		
Studieslutt*	6,98	8,05
Endring fra baseline*	-2,48	-1,41
Estimert differanse [95 % KI]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Kroppsvekt (kg)		
Baseline (gjennomsnitt)	87,58	90,82
Endring fra baseline ved uke 52*	0,84	-3,70
Estimert differanse [95 % KI]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
Frekvenser av hypoglykemiske episoder per PYE*		
Nivå 2 eller nivå 3 (% av pasienter*)	3,5	3,8
Frekvens av hypoglykemi	0,0399	0,0334
Estimert frekvensratio [95 % KI]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

PYE = pasientår med eksponering («patient years of exposure»).

* Minste kvadraters («Least Squares», LS) gjennomsnitt

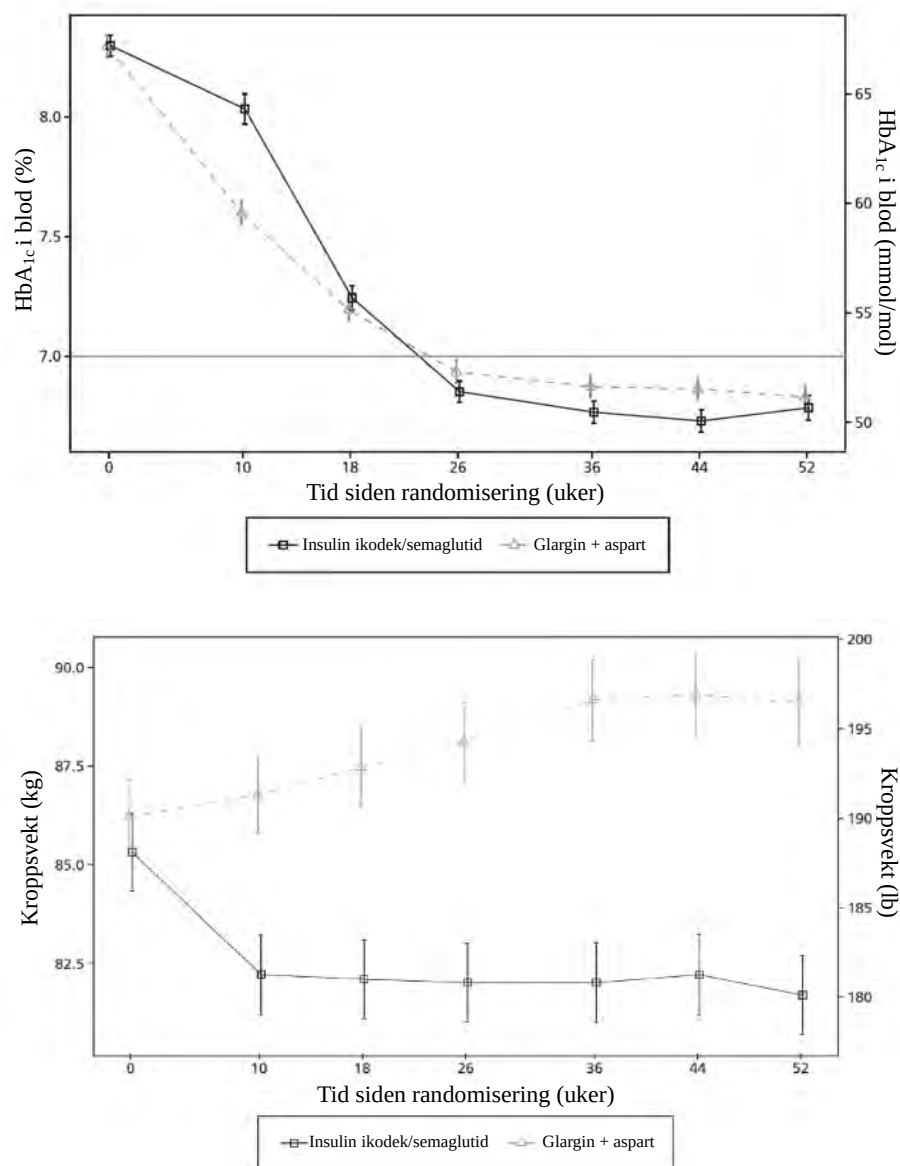
^a Kontrollert for multiplisitet.

^b Ikke kontrollert for multiplisitet.

Bytte fra insulinregime inkludert basalinsulin: insulin ikodek/semaglutid sammenlignet med et basal-bolusregime (studie 4593 – COMBINE 3)

En 52-ukers randomisert, åpen klinisk studie ble gjennomført med pasienter med diabetes mellitus type 2 som ikke var tilstrekkelig kontrollert med basalinsulin, som ble randomisert til insulin ikodek/semaglutid eller basal-bolusinsulinregime, alle med (95,3 %) eller uten (4,7 %) orale antidiabetika. Basal-bolusinsulinregimet besto av daglig basalinsulin (insulin glargin 100 enheter/ml) i kombinasjon med bolusinsulin (insulin aspart). Ved baseline hadde pasientene en gjennomsnittlig varighet av diabetes på 14,42 år, en gjennomsnittlig HbA_{1c} på 8,30 % og en gjennomsnittlig BMI på 30,39 kg/m².

De viktigste resultatene fra studien er vist i figur 3 og i tabell 5.



Gjennomsnitt (symbol) ± standardfeil til gjennomsnitt (usikkerhetsstolper).

Figur 3 Gjennomsnittlig endring i HbA_{1c} per behandlingsuke (øverst) og gjennomsnittlig endring i kroppsvekt per behandlingsuke (nederst) – COMBINE 3

Tabell 5 Resultater fra en åpen (52-ukers) klinisk studie som sammenligner insulin ikodek/semaglutid én gang per uke med daglig insulin glargin kombinert med insulin aspart hos deltakere med diabetes mellitus type 2, som ikke er tilstrekkelig kontrollert med daglig basalinsulin – COMBINE 3

	Insulin ikodek/semaglutid	Basal-bolusinsulinregime
N (Fullt analysesett)	340	339
HbA _{1c} (%)		
Baseline (gjennomsnitt)	8,30	8,29
Studieslutt*	6,83	6,89
Endring fra baseline ved uke 52*	-1,47	-1,40
Estimert differanse [95 % KI]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
Pasienter (%) som oppnådde HbA _{1c} -mål		
< 7 % uten nivå 2 eller 3 hypoglykemi og uten vektøkning*	50,1	5,95

	Insulin ikodek/semaglutid	Basal-bolusinsulinregime
Estimert oddsratio [95 % KI]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	
Fastende plasmaglukose (FPG) (mmol/l)		
Studieslutt*	7,12	7,10
Endring fra baseline ved uke 52*	-1,56	-1,58
Estimert differanse [95 % KI]	0,02 [-0,34; 0,38] ^c	
Tid innenfor målområdet 3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl) (%)		
Uke 48–52*	68,6	66,4
Estimert differanse [95 % KI]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{c d}	
Kroppsvekt (kg)		
Baseline (gjennomsnitt)	85,32	86,22
Endring fra baseline ved uke 52*	-3,56	3,16
Estimert differanse [95 % KI]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^b	
Frekvenser av hypoglykemiske episoder per PYE*		
Nivå 2 eller nivå 3 (% av pasienter*)	10,0	58,5
Frekvens av hypoglykemi	0,257	2,18
Estimert frekvensratio [95 % KI]	0,12 [0,08; 0,17] ^b	
Ukentlig insulindose (totalt) (E)		
Uke 50–52 (gjennomsnitt)*	196	466 ^e
Estimert differanse [95 % KI]	-270 [-303; -236] ^b	

PYE = pasientår med eksponering («patient years of exposure»).

* Minste kvadraters («Least Squares», LS) gjennomsnitt

^a Kontrollert for multiplisitet. «Non-inferiority»-marginen i punktet 0,3 %.

^b Kontrollert for multiplisitet.

^c Ikke kontrollert for multiplisitet.

^d 2,21 % tilsvarer ca. 31 minutter mer innenfor målområdet per dag.

^e Total ukentlig insulindose for komparatoren inkluderte både bolus- og basalinsulin

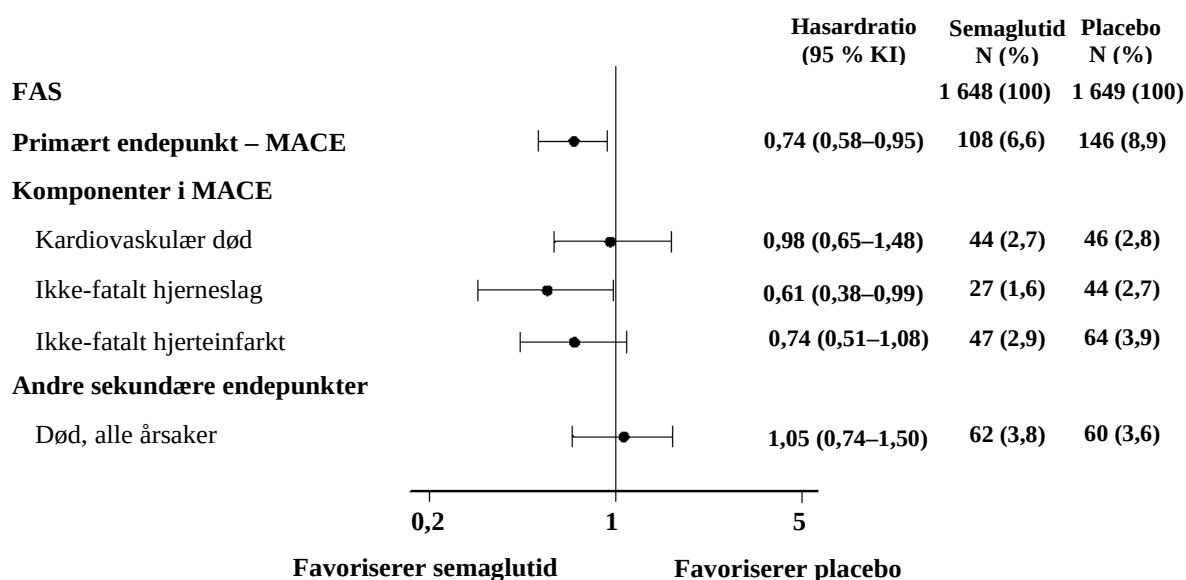
Kardiovaskulære utfall i SUSTAIN-programmet (semaglutid)

Det er ikke gjennomført kliniske studier med insulin ikodek/semaglutid for å undersøke kardiovaskulære utfall. Effekten av semaglutid, én komponent i insulin ikodek/semaglutid, på kardiovaskulære hendelser hos voksne med diabetes mellitus type 2 som hadde etablert kardiovaskulær sykdom, eller hadde risiko for kardiovaskulær sykdom, ble evaluert i studien SUSTAIN (kardiovaskulær utfallsstudie med subkutan semaglutid én gang per uke).

SUSTAIN 6 var en 104-ukers placebokontrollert, dobbeltblind studie med 3 297 pasienter med diabetes mellitus type 2 og høy kardiovaskulær risiko. Disse pasientene ble randomisert til enten subkutan semaglutid 0,5 mg én gang per uke, subkutan semaglutid 1 mg én gang per uke eller tilsvarende placebo i tillegg til standardbehandling, og ble deretter fulgt i 2 år.

Studiepopulasjonen hadde følgende aldersfordeling: 1 598 pasienter (48,5 %) var ≥ 65 år, 321 (9,7 %) var ≥ 75 år og 20 (0,6 %) var ≥ 85 år. Det var 2 358 pasienter med normal eller mild nedsatt nyrefunksjon, 832 med moderat nedsatt nyrefunksjon og 107 med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresvikt. 61 % var menn, gjennomsnittsalderen var 65 år og gjennomsnittlig BMI var 33 kg/m². Gjennomsnittlig varighet av diabetes var 13,9 år.

Det primære endepunktet var tid fra randomisering til første inntreden av en alvorlig kardiovaskulær hendelse (MACE): kardiovaskulær død, ikke-fatal hjerteinfarkt eller ikke-fatal hjerneslag (figur 4).



Figur 4 Forestplott: Analyser av tid til første inntreden av det sammensatte utfallet, dets komponenter og dødsfall, alle årsaker (SUSTAIN 6)

Pediatriisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med insulin ikodek/semaglutid i alle undergrupper av den pediatriiske populasjonen ved diabetes mellitus type 2 (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatriisk bruk).

Immunogenisitet

Hos pasienter med diabetes mellitus type 2 induserte behandling med insulin ikodek/semaglutid utvikling av antistoffer mot legemiddelet («anti-drug antibodies», ADA), både mot subkutan insulin ikodek og mot semaglutid. Hos tidligere insulin-naive pasienter utviklet 68,2 % antistoffer mot insulin ikodek (COMBINE 2). Hos pasienter som tidligere ble behandlet med insulin, utviklet 72,5 % antistoffer mot insulin ikodek (COMBINE 1). De fleste av pasientene med antistoffer mot insulin ikodek, kryssreagerte også med humaninsulin. ADA-titrene var høyest tidlig, etter 6–10 uker med behandling, og avtok deretter.

Insulin ikodek-antistoffer så ikke ut til å være forbundet med en økt risiko for reaksjoner på injeksjonsstedet, overfølsomhet eller hypoglykemiske episoder. På grunn av det begrensede antallet tilfeller, kunne det ikke trekkes noen sikre konklusjoner om korrelasjon mellom endring i antistofftitre fra baseline og effektparametre. Imidlertid indikerte immunogenisitets-funnene etter 26 uker i det kliniske utviklingsprogrammet for insulin ikodek ingen korrelasjon mellom endring i insulin ikodek-antistoffer og effektparametre.

Utvikling av anti-semaglutid-antistoffer ved behandling med insulin ikodek/semaglutid forekom sjelden, da bare 1,4 % utviklet anti-semaglutid-antistoffer, hovedsakelig av forbigående karakter. Antall tilfeller var for lavt til å kunne tilstrekkelig vurdere eventuell sammenheng med effekt- og sikkerhetsparametre. I det kliniske utviklingsprogrammet for subkutan semaglutid ble det ikke identifisert noen effekt på semaglutideksponering, HbA_{1c} eller semaglutids sikkerhetsprofil, og det ble ikke observert noen sammenheng med immunogenisitetsrelaterte bivirkninger.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Følgende gjenspeiler de farmakokinetiske egenskapene til insulin ikodek/semaglutid med mindre det er oppgitt at de presenterte dataene er fra administrering av insulin ikodek eller semaglutid alene.

Den farmakokinetiske profilen til insulin ikodek/semaglutid er konsekvent med dosering én gang per uke, og klinisk steady state-konsentrasjon av insulin ikodek og semaglutid oppnås etter 3–4 uker med ukentlig administrering.

Effekten av ADA anses ikke å være klinisk relevant for farmakokinetikken til semaglutid eller insulin ikodek.

Absorpsjon

I kliniske farmakologistudier ble total eksponering (relativ biotilgjengelighet) av insulin ikodek og semaglutid ikke påvirket på en klinisk relevant måte ved administrering som insulin ikodek/semaglutid sammenlignet med separat administrering av insulin ikodek og semaglutid.

Ingen klinisk relevante forskjeller ble observert i den estimerte maksimale konsentrasjonen og tid til maksimal konsentrasjon av insulin ikodek etter administrering som insulin ikodek/semaglutid og separat administrering av insulin ikodek.

Maksimal konsentrasjon av semaglutid var høyere (opptil 2 ganger etter enkeltdose og estimert til 1,5 ganger ved steady state), og tid til maksimal konsentrasjon inntraff tidligere, etter administrering som insulin ikodek/semaglutid sammenlignet med separat administrering av semaglutid.

Distribusjon

Insulin ikodek og semaglutid er i stor grad bundet til plasmaproteiner (> 99 % for begge).

Biotransformasjon

Insulin ikodek nedbrytes på lignende måte som humaninsulin. Alle metabolitter som dannes er inaktive.

Semaglutid metaboliseres i stor grad gjennom proteolytisk spalting av peptidkjeden og sekvensiell betaoksidering av fettsyresidekjeden. Enzymet nøytral endopeptidase (NEP) forventes å være involvert i metabolismen av semaglutid.

Eliminasjon

Insulin ikodek og semaglutid har en halveringstid for eliminasjon på ca. 1 uke etter subkutan administrering.

I en klinisk studie med én enkelt subkutan dose med radiomerket semaglutid ble det funnet at de primære utskillelsesveiene til semaglutidrelatert materiale var via urin og avføring; omtrent 2/3 av semaglutidrelatert materiale ble skilt ut via urin og omtrent 1/3 via avføring. Ca. 3 % av dosen ble skilt ut som intakt semaglutid via urin. Hos pasienter med diabetes type 2 var clearance av semaglutid omtrent 0,05 l/time. Med en halveringstid for eliminasjon på ca. 1 uke, vil semaglutid være til stede i sirkulasjonen i ca. 5 uker etter den siste dosen.

Linearitet/ikke-linearitet

Eksponering av insulin ikodek øker proporsjonalt med insulin ikodek/semaglutid-dosen innenfor det undersøkte doseområdet (40–350 E). Eksponering av semaglutid øker omtrent proporsjonalt med insulin ikodek/semaglutid-dosen innenfor det studerte doseområdet (0,1–1 mg).

Spesielle populasjoner

Alder, kjønn og etnisk opprinnelse

Alder (22–87 år), kjønn, rase (hvit, svart eller afroamerikansk, kinesisk, japansk og annen asiatisk) og etnisitet (spansk eller latinamerikansk, ikke-spansk eller ikke-latinamerikansk) hadde ingen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til insulin ikodek/semaglutid basert på resultater fra en populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Nedsatt nyrefunksjon

Generelt, basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse, bevares de farmakokinetiske egenskapene til insulin ikodek og semaglutid etter administrering som insulin ikodek/semaglutid, og det er ingen klinisk relevant forskjell mellom deltakere med normal nyrefunksjon og pasienter med nedsatt nyrefunksjon, selv om erfaringen hos pasienter med terminal nyresykdom er begrenset.

Insulin ikodek

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken til insulin ikodek mellom friske deltakere og pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Semaglutid

Nedsatt nyrefunksjon påvirker ikke farmakokinetikken til semaglutid på en klinisk relevant måte. Dette ble vist med en enkeltdose på 0,5 mg subkutan semaglutid til pasienter med ulik grad av nedsatt nyrefunksjon (mild, moderat, alvorlig eller pasienter i dialyse) sammenlignet med deltakere med normal nyrefunksjon. Dette ble også vist hos deltakere med diabetes mellitus type 2 og med nedsatt nyrefunksjon basert på data fra kliniske fase 3a-studier, selv om erfaringen hos pasienter med terminal nyresykdom var begrenset.

Nedsatt leverfunksjon

Insulin ikodek

Det er ingen forskjell i farmakokinetikken til insulin ikodek mellom friske deltakere og pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Semaglutid

Nedsatt leverfunksjon har ingen innvirkning på eksponeringen av semaglutid. Farmakokinetikken til semaglutid ble evaluert hos pasienter med ulik grad av nedsatt leverfunksjon (mild, moderat, alvorlig) sammenlignet med deltakere med normal leverfunksjon i en klinisk studie med en enkeltdose på 0,5 mg subkutan semaglutid.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data for insulin ikodek/semaglutid indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av toksisitetstester ved gjentatt dosering.

Insulin ikodek

Prekliniske data for enkeltkomponenten insulin ikodek indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering og reproduksjonstoksitet. Forholdet mellom mitogen og metabolsk potens av insulin ikodek er sammenlignbart med humaninsulin.

Semaglutid

Prekliniske data for enkeltkomponenten semaglutid indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering eller gentoksitet.

Ikke-dødelige thyreoide C-celletumorer observert hos gnagere er en klasseeffekt for GLP-1-reseptoragonister. I 2-års karsinogenisitetstudier på rotter og mus forårsaket semaglutid thyreoide C-

celletumorer ved klinisk relevante eksponeringer. Ingen andre behandlingsrelaterte tumorer ble observert. C-celletumorer hos gnagere er forårsaket av en ikke-gentoksisk, spesifikk GLP-1-reseptormediert mekanisme som gnagere er særlig følsomme for. Relevansen for mennesker anses som liten, men kan ikke utelukkes helt.

I fertilitetsstudier på rotter påvirket ikke semaglutid parringsatferd eller hannens fertilitet. Hos hunnrotter ble det observert en økning i brunstsyklusens lengde og en liten reduksjon i *corpora lutea* (egglosninger) ved doser forbundet med vekttap hos moren.

I embryoføtale utviklingsstudier hos rotter forårsaket semaglutid embryotoksisitet ved eksponering som lå under klinisk relevant eksponering. Semaglutid forårsaket markant reduksjon i morens kroppsvekt og reduksjon i embryonal overlevelse og vekst. Hos fostre ble det observert vesentlige misdannelser i skjelett og viscerale organer, inkludert effekter på lange knokler, ribben, virvler, hale, blodkar og hjerneventrikler. Mekanistiske evalueringer indikerte at embryotoksisiteten involverte en GLP-1-reseptormediert hemming av næringstilførselen til embryoet via rottens plommesekk. På grunn av artsforskjeller i plommesekkens anatomi og funksjon, og på grunn av mangel på GLP-1-reseptoruttrykk i plommesekken hos ikke-menneskelige primater, anses det som lite sannsynlig at denne mekanismen er relevant hos mennesker. En direkte effekt av semaglutid på fosteret kan imidlertid ikke utelukkes.

I utviklingstoksisitetsstudier hos kaniner og cynomolgus-aper, ble det ved klinisk relevant eksponering observert økt drektighetstap og en noe økt insidens av misdannelser hos fostre. Funnene sammenfallet med markant tap av kroppsvekt på opptil 16 % hos moren. Det er ukjent om disse effektene er relatert til redusert matinntak hos moren som en direkte effekt av GLP-1.

Postnatal vekst og utvikling ble evaluert hos cynomolgus-aper. Unger var noe mindre ved fødselen, men ble restituert under laktasjonsperioden.

Hos unge rotter forårsaket semaglutid forsinket kjønnsmodenhet hos både hanner og hunner. Disse forsinkelsene hadde ingen innvirkning på fertilitet og reproduksjonsevne, verken hos hunn- eller hanrotte, eller på hunnenes evne til å opprettholde drektighet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Sinkacetat
Glyserol (E 422)
Fenol
Metakresol
Natriumklorid
Natriumhydroksid (for pH-justering) (E 524)
Saltsyre (for pH-justering) (E 507)
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler.

Kyinsu må ikke tilsettes infusjonsvæsker.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Holdbarhet etter første åpning av pennen

Etter første åpning eller hvis medbrakt som reserve, kan legemidlet oppbevares i maksimalt:

- 6 uker (Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (0,43 ml).
- 8 uker (Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn (1,5 ml og 1 ml).

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Kan oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Før åpning første gang

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses. Holdes unna fryseelementet.

La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys.

Etter åpning første gang, eller hvis medbrakt som reserve

For oppbevaringsbetingelser etter åpning av pakningen første gang, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

0,43 ml, 1 ml eller 1,5 ml oppløsning i en sylinderrampulle (type I glass) med et stempel (klorbutyl) og et laminert gummiark (brombutyl) inne i en ferdigfylt multidose engangspenn laget av polypropylen, polyoksymetylen, polykarbonatakrylonitrilbutadienstyren og akrylnitrilbutadienstyren.

Den ferdigfylte pennen er utformet til bruk sammen med 30G, 31G og 32G engangsnåler med lengde opptil 8 mm.

Selve pennen er grønn, og penne-etiketten er rosa med en blåfarget boks som fremhever styrken. Ytteremballasjen er rosa med styrken angitt i en blåfarget boks.

Pakningsstørrelser

Kyinsu ferdigfylt penn som inneholder 300 enheter insulin ikodek og 0,86 mg semaglutid i 0,43 ml oppløsning

- 1 ferdigfylt penn uten nåler.
- 1 ferdigfylt penn med 6 NovoFine Plus engangsnåler.

Kyinsu ferdigfylt penn som inneholder 700 enheter insulin ikodek og 2 mg semaglutid i 1 ml oppløsning

- 1 ferdigfylt penn uten nåler.
- 1 ferdigfylt penn med 9 NovoFine Plus engangsnåler.

Kyinsu ferdigfylt penn som inneholder 1 050 enheter insulin ikodek og 3 mg semaglutid i 1,5 ml oppløsning

- 1 ferdigfylt penn uten nåler.
- 1 ferdigfylt penn med 9 NovoFine Plus engangsnåler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet brukes kun av én person.

Kyinsu må ikke brukes hvis oppløsningen ikke fremstår som klar og fargeløs eller nesten fargeløs.

Kyinsu må ikke brukes hvis den har vært frosset.

En ny nål må alltid settes på før hver injeksjon.

Nåler må ikke brukes om igjen. Nålene må kastes umiddelbart etter bruk.

I tilfelle dette nåler må pasientene følge instruksjonene som er beskrevet i bruksanvisningen til slutt i pakningsvedlegget.

For detaljert bruksanvisning, se siste del av pakningsvedlegget.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

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. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse:

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <https://www.ema.europa.eu/en>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologiske virkestoffer

Novo Nordisk A/S
Hallas alle 1
DK-4400 Kalundborg
Danmark

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal, før lansering, sørge for at det er tilgjengelig et veiledningsdokument rettet mot alle pasienter som skal behandles med Kyinsu. Hensikten med veilederen er å øke bevisstheten og beskrive nøkkelpunktene som er viktige for å minimere risikoen for feilmedisinering på grunn av forveksling og feilmedisinering ved bytte fra annen injiserbar diabetesbehandling til Kyinsu én gang per uke hos voksne med diabetes mellitus type 2.

Veilederen inneholder informasjon og instruksjoner relatert til følgende nøkkelementer:

For feilmedisinering ved bytte fra annen injiserbar diabetesbehandling:

- Instruksjoner som angir at dosejusteringen av Kyinsu er forskjellig fra andre injiserbare diabetesbehandlinger.
- Instruksjoner om å holde seg strengt til det ukentlige doseregimet som er foreskrevet av helsepersonell.
- Instruksjoner for å sjekke hvor mange dosetrinn som er valgt før injeksjon av den ukentlige dosen.
- Instruksjoner om alltid å bruke dosetelleren og dosepekeren for å velge dosen. Ikke tell penneklikk for å velge dose.

For feilmedisinering på grunn av forveksling:

- Instruksjoner om alltid å kontrollere produktetiketten før hver injeksjon for å unngå utilsiktet forveksling mellom Kyinsu og andre injiserbare diabeteslegemidler.

Innehaveren av markedsføringstillatelsen skal komme til enighet med nasjonal legemiddelmyndighet i hvert medlemsland om det endelige innholdet i veilederen og om en kommunikasjonsplan, før distribusjon av veilederen i hvert medlemsland.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn
insulin icodec/semaglutid

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

1 ml oppløsning inneholder 700 enheter insulin icodec og 2 mg semaglutid.

Hver ferdigfylte penn inneholder 300 enheter insulin icodec og 0,86 mg semaglutid i 0,43 ml oppløsning.

Hver ferdigfylte penn inneholder 700 enheter insulin icodec og 2 mg semaglutid i 1 ml oppløsning.

Hver ferdigfylte penn inneholder 1 050 enheter insulin icodec og 3 mg semaglutid i 1,5 ml oppløsning.

10 dosetrinn inneholder 10 enheter insulin icodec og 0,029 mg semaglutid.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Sinkacetat, glyserol, fenol, metakresol, natriumklorid, natriumhydroksid (for pH-justering), saltsyre (for pH-justering), vann til injeksjonsvæsker. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjonsvæske, oppløsning

FlexTouch

1 x 0,43 ml ferdigfylt penn

1 x 0,43 ml ferdigfylt penn med 6 engangsnåler

1 x 1 ml ferdigfylt penn

1 x 1 ml ferdigfylt penn med 9 engangsnåler

1 x 1,5 ml ferdigfylt penn

1 x 1,5 ml ferdigfylt penn med 9 engangsnåler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI

Les pakningsvedlegget før bruk.
subkutan bruk

én gang per uke

Pennen viser dosetrinn.
Ett trinn tilsvarer 10 dosetrinn.

Åpne her

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Bruk kun klar, fargeløs eller nesten fargeløs oppløsning.
Brukes kun av én person.

Bruk en ny nål til hver injeksjon.

Nåler medfølger ikke

8. UTLØPSDATO

EXP/

Etter åpning første gang: Brukes innen 6 uker (ferdigfylt penn på 0,43 ml)

Etter åpning første gang: Brukes innen 8 uker (ferdigfylte penner på 1 ml og 1,5 ml)

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.

Etter åpning første gang:

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Kan oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

La pennetten sitte på for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

Kast nålen på en sikker måte etter hver injeksjon.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMRE

EU/1/25/1992/001 1 ferdigfylt penn på 0,43 ml uten nåler
EU/1/25/1992/002 1 ferdigfylt penn på 0,43 ml med 6 engangsnåler
EU/1/25/1992/003 1 ferdigfylt penn på 1 ml uten nåler
EU/1/25/1992/004 1 ferdigfylt penn på 1 ml med 9 engangsnåler
EU/1/25/1992/005 1 ferdigfylt penn på 1,5 ml uten nåler
EU/1/25/1992/006 1 ferdigfylt penn på 1,5 ml med 9 engangsnåler

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Kyinsu

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

PENNETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml injeksjonsvæske, oppløsning
insulin icodec/semaglutid
FlexTouch
s.c.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

subkutan bruk
én gang per uke

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. ANNET

Novo Nordisk A/S

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml injeksjonsvæske, oppløsning i ferdigfylt penn insulin ikodek (insulin icodec)/semaglutid

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege, apotek eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Kyinsu er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Kyinsu
3. Hvordan du bruker Kyinsu
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Kyinsu
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Kyinsu er og hva det brukes mot

Kyinsu er et legemiddel mot diabetes som inneholder to virkestoffer:

- Insulin ikodek: en erstatning for insulin som virker på samme måte som et naturlig insulin, men som virker over en lengre tid. Det bidrar til å kontrollere mengden av blodsukker i kroppen din.
- Semaglutid: et stoff som virker på samme måte som hormonet GLP-1 i kroppen din. Det reduserer blodsukkernivået når det er for høyt.

Kyinsu brukes til å kontrollere blodsukkernivå hos voksne med diabetes type 2, som ikke er tilstrekkelig kontrollert med basalinsulin eller glukagonlignende peptid 1 (GLP-1). Kyinsu brukes sammen med diett, fysisk aktivitet og orale diabeteslegemidler (tas via munnen).

2. Hva du må vite før du bruker Kyinsu

Bruk ikke Kyinsu

- dersom du er allergisk overfor insulin ikodek, semaglutid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege, apotek eller sykepleier **før du bruker** Kyinsu dersom:

- du har diabetes type 1 – en tilstand der kroppen ikke produserer nok insulin.
- du har diabetisk ketoacidose – en komplikasjon av diabetes som forårsaker for mye syre i blodet.
- du har lavt blodsukker (hypoglykemi). Dette kan oppstå når dosen med Kyinsu er for høy, hvis du hopper over et måltid eller gjennomfører anstrengende fysisk aktivitet som ikke er planlagt – følg rådene til slutt i dette pakningsvedlegget under «For lavt blodsukker (hypoglykemi)».
- du har høyt blodsukker – følg rådene til slutt i dette pakningsvedlegget under «For høyt blodsukker (hyperglykemi)».

- du har alvorlig hjertesvikt.
- du tar pioglitazon. Når pioglitazon brukes sammen med insulin, må du være spesielt oppmerksom – se «Andre legemidler og Kyinsu» nedenfor.
- du har øye problemer. Rask forbedring av blodsukkerkontrollen kan føre til midlertidig forverring av diabetisk retinopati. Denne øyetilstanden kan medføre synstap og blindhet hos personer med diabetes. Snakk med lege hvis du har problemer med øynene.

Forsikre deg om at du bruker riktig legemiddel. Kontroller alltid etiketten på pennen før hver injeksjon for å unngå forveksling mellom Kyinsu og andre legemidler. Brukere som er blinde eller svaksynte bør få hjelp fra en person med godt syn som er opplært i bruken av den ferdigfylte pennen.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier **under behandling** med Kyinsu hvis du har:

- sterke og pågående smerter i mageregionen. Dette kan være et tegn på betennelse i bukspyttkjertelen (akutt pankreatitt).
- væsketap (dehydrering), f.eks. ved oppkast og diaré. Det er viktig å drikke rikelig med væske, spesielt i løpet av de første ukene av behandlingen med Kyinsu. Dette er spesielt viktig hvis du har nyreproblemer.
- hudforandringer på injeksjonsstedet. Injeksjonsstedet skal endres regelmessig for hjelpe til med å forhindre endringer i fettvevet under huden. Slike endringer inkluderer hudfortykning eller innskrumping eller klumper under huden. Kyinsu virker kanskje ikke så bra hvis du injiserer i et område med klumper (se avsnitt 3 «Hvordan du bruker Kyinsu»). Hvis du pleier å injisere i et område med klumper, kontakt legen din før du endrer injeksjonssted. Legen din kan gi deg beskjed om å kontrollere blodsukkeret ditt mer nøye og justere dosen med Kyinsu eller andre legemidler du bruker mot diabetes.

Bytte fra andre injiserbare diabeteslegemidler

Det er viktig at du alltid sjekker at du injiserer den foreskrevne dosen når du bytter fra et diabeteslegemiddel som gis daglig eller fra andre ukentlige injiserbare diabeteslegemidler til Kyinsu én gang per uke. Følg alltid legens anbefalinger om hvor mye legemiddel du skal injisere (se avsnitt 3). Snakk med lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker på hvordan du skal bruke Kyinsu.

Mat eller væske som kommer inn i lungene under narkose (anestesi)

Noen pasienter som tar legemidler som semaglutid (ett av virkestoffene i Kyinsu) har hatt problemer med at mat eller væske fra magen kom inn i lungene under narkose eller dyp sedasjon. Fortell helsepersonell at du tar Kyinsu før du gjennomgår en prosedyre som krever narkose eller dyp sedasjon.

Antistoffer mot Kyinsu

Behandling med Kyinsu kan føre til at kroppen produserer antistoffer mot insulin eller mot GLP-1-hormonet. I svært sjeldne tilfeller kan dette kreve at du endrer dosen din med Kyinsu.

Barn og ungdom

Ikke gi dette legemidlet til barn og ungdom under 18 år. Det finnes ingen erfaring med bruk av Kyinsu i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Kyinsu

Snakk med lege, apotek eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Noen legemidler påvirker blodsukkernivået ditt, det kan bety at dosen med Kyinsu må endres.

Hvis du får **basalinsulin- eller GLP-1-reseptoragonistbehandling**, snakk med legen din om når du skal stoppe behandlingen med basalinsulin og GLP-1-reseptoragonist før du starter med Kyinsu.

Nedenfor følger en oversikt over de vanligste legemidlene som kan påvirke behandlingen med Kyinsu.

Du kan trenge en lavere dose Kyinsu dersom du bruker:

- andre legemidler mot diabetes (som tas gjennom munnen eller som injiseres)
 - sulfonamider – mot bakterielle infeksjoner
 - anabole steroider (slik som testosteron)
 - betablokkere – mot høyt blodtrykk, hjertesykdom eller andre sykdommer. Disse medisinene kan gjøre det vanskeligere å gjenkjenne varselsymptomene på lavt blodsukker (se informasjon i tekstboksen til slutt i dette pakningsvedlegget under Varselsymptomer på for lavt blodsukker)
 - acetylsalisylsyre og legemidler som kalles «salisylater» – mot smerte og lett feber
 - monoaminoksidasehemmere – mot depresjon eller Parkinsons sykdom
 - angiotensin-konverterende enzymhemmere – mot visse hjerteproblemer eller høyt blodtrykk.
- Disse legemidlene kan føre til at blodsukkernivået ditt synker (hypoglykemi) når du bruker dem sammen med Kyinsu.

Du kan trenge en høyere dose Kyinsu dersom du bruker:

- danazol – legemiddel som påvirker eggøsning
 - prevensjonsmidler som tas gjennom munnen
 - tyreoidhormoner – mot problemer med skjoldbruskkjertelen
 - veksthormon – mot veksthormonmangel
 - glukokortikoider (slik som kortison) – mot betennelse
 - sympatomimetika, som adrenalin (epinefrin), salbutamol eller terbutalin – mot astma
 - tiazider – mot høyt blodtrykk eller hvis kroppen din holder på for mye vann (vannansamling).
- Disse legemidlene kan føre til at blodsukkernivået ditt stiger (hyperglykemi) når du bruker dem sammen med Kyinsu.

Warfarin og andre lignende **legemidler** som tas gjennom munnen **for å redusere blodkoagulasjonen**. Det kan være du trenger å ta hyppige blodprøver for å kontrollere hvor raskt blodet ditt leverer seg (koagulerer).

Oktreotid og lanreotid – mot akromegali, en sjelden sykdom som involverer for mye veksthormon. Disse kan øke eller redusere blodsukkernivået.

Pioglitazon – et diabeteslegemiddel gitt gjennom munnen for diabetes type 2. Noen pasienter med mangeårig diabetes type 2, hjertesykdom eller tidligere slag, utviklet hjertesvikt når de ble behandlet med pioglitazon og insulin. Informer legen umiddelbart hvis du har tegn på hjertesvikt, slik som kortpustethet, tretthet, væskeretensjon, vektøkning eller hevelse i anklene.

Inntak av Kyinsu sammen med alkohol

Blodsukkernivået kan enten stige eller synke hvis du drikker alkohol. Du må sjekke blodsukkernivået oftere enn vanlig når du drikker alkohol.

Graviditet og amming

Dette legemidlet skal ikke brukes under graviditet, da det ikke er kjent om det påvirker en ufødt baby. Derfor anbefales det å bruke sikker prevensjon mens du bruker dette legemidlet. Hvis du ønsker å bli gravid, snakk med legen din om hvordan behandlingen din kan endres, dette fordi du bør slutte å bruke dette legemidlet minst 2 måneder på forhånd.

Det er ukjent om dette legemidlet skilles ut i morsmelk, og en risiko for det ammende barnet kan ikke utelukkes. Kyinsu anbefales derfor ikke under amming. Legen vil bestemme om du skal avbryte behandlingen med dette legemidlet eller avbryte amming.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er lite sannsynlig at Kyinsu påvirker evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner, men legemidlet endrer blodsukkernivået ditt. For lavt eller for høyt blodsukker kan påvirke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner. Det kan også redusere konsentrasjons- og reaksjonsevnen din, noe som kan utgjøre en fare for deg eller andre. Spør lege eller sykepleier om veiledning hvis:

- du ofte får lavt blodsukker

- du har problemer med å gjenkjenne lavt blodsukker.

Kyinsu inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan du bruker Kyinsu

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Kyinsu gis **én gang per uke**.

- Injiser Kyinsu på samme ukedag. For å hjelpe deg å huske å injisere dette legemidlet kun én gang per uke, er det anbefalt å notere den valgte ukedagen i en kalender.
- Du kan bruke legemidlet når som helst på dagen.

Hvor mye du skal injisere

Legen din vil bestemme sammen med deg:

- hvor mye Kyinsu du vil trenge hver uke
- når du må sjekke blodsukkernivået ditt
- når du må endre dosen din – legen din kan endre dosen basert på blodsukkernivået ditt
- om behandlingen må justeres når du bruker andre legemidler.

Maksimal anbefalt ukentlig dose er 350 dosetrinn.

Hvordan Kyinsu brukes

Kyinsu er en ferdigfylt penn med dosevelger.

- Kyinsu gis som en injeksjon under huden (subkutan injeksjon). Du må aldri injisere legemidlet i en blodåre eller muskel.
 - De beste stedene å injisere er foran på lårene, overarmene eller magen.
 - Bytt injeksjonssted hver gang for å redusere risikoen for å utvikle kuler og fordypninger i huden (se avsnitt 2 og 4).
 - Bruk alltid en ny nål til hver injeksjon. Gjenbruk av nåler øker risikoen for tette nåler, noe som kan føre til unøyaktig dosering. Kast nålen på en sikker måte etter hver bruk.
 - For å unngå feildosering og mulig overdosering skal det aldri brukes en sprøyte til å trekke oppløsning opp fra pennen.
- Kyinsu gis som «dosetrinn». Dosetelleren på pennen viser antall dosetrinn.
- De ferdigfylte pennene med Kyinsu kan gi følgende doser:
 - Den ferdigfylte pennen på 0,43 ml kan gi fra 10 til 300 dosetrinn i én injeksjon, i trinn på 10 dosetrinn.
 - Den ferdigfylte pennen på 1 ml kan gi fra 10 til 350 dosetrinn i én injeksjon, i trinn på 10 dosetrinn.
 - Den ferdigfylte pennen på 1,5 ml kan gi fra 10 til 350 dosetrinn i én injeksjon, i trinn på 10 dosetrinn.
- 10 dosetrinn inneholder 10 enheter insulin ikodek og 0,029 mg semaglutid.

Sjekk alltid penne-etiketten før du injiserer legemidlet ditt for å sikre at du bruker den riktige pennen.

Hvis du er blind eller har problemer med å lese av dosetelleren på pennen, må du ikke bruke denne pennen uten hjelp. Få hjelp fra en person med godt syn som har blitt opplært til å bruke den ferdigfylte pennen.

Før du bruker Kyinsu for første gang, vil legen eller sykepleieren vise deg hvordan du injiserer. Les «Bruksanvisning» på den andre siden av dette pakningsvedlegget nøye, og bruk pennen som beskrevet.

Ikke bruk Kyinsu

- i insulininfusjonspumper
- hvis pennen er skadet eller ikke har vært riktig oppbevart (se avsnitt 5)
- hvis det er synlige partikler – oppløsningen skal være klar og fargeløs.

Dersom du har nyre- eller leverproblemer

Du må kanskje sjekke blodsukkernivået ditt oftere. Snakk med legen din om endringer i dosen din.

Dersom du tar for mye av Kyinsu

Blodsukkeret ditt kan bli lavt eller du kan bli kvalm eller kaste opp. Hvis blodsukkeret ditt blir lavt, se rådene til slutt i dette pakningsvedlegget under «For lavt blodsukker (hypoglykemi)».

Dersom du har glemt å ta Kyinsu

- Dersom det er 3 dager eller mindre siden du skulle ha injisert Kyinsu, injiser det så snart du husker det. Injiser deretter din neste dose på den vanlige injeksjonsdagen.
- Dersom det er mer enn 3 dager siden du skulle ha injisert Kyinsu, injiser det så snart du husker det. Du skal injisere din neste dose med Kyinsu én uke etter at du injiserte den glemte dosen. Dersom du ønsker å gå tilbake til den vanlige injeksjonsdagen, kan du gjøre dette i samråd med legen din ved å la det gå lengre tid mellom dine neste doser.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Kyinsu

Ikke slutt å bruke Kyinsu uten å snakke med legen din. Hvis du slutter å bruke Kyinsu, kan blodsukkernivåene dine øke (hyperglykemi) og du kan utvikle ketoacidose. Se rådene til slutt i dette pakningsvedlegget under «For høyt blodsukker (hyperglykemi)».

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Alvorlige bivirkninger

- **lavt blodsukker (hypoglykemi)** – svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 personer)
 - Lavt blodsukker kan være svært alvorlig.
 - Dersom blodsukkernivået ditt faller for mye, kan du besvime.
 - Alvorlig lavt blodsukker kan føre til hjerneskade og kan være livstruende.Dersom du har symptomer på lavt blodsukker, må du prøve å øke blodsukkernivået ditt øyeblikkelig (se råd under «For lavt blodsukker (hypoglykemi)» til slutt i dette pakningsvedlegget).
- **skade på netthinnen i øynene (komplikasjoner med diabetes retinopati), som kan forårsake synsproblemer** – vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)
Snakk med legen din dersom du opplever problemer med øynene, slik som synsendringer, under behandling med dette legemidlet.
- **hudforandringer der injeksjonen gis (lipodystrofi, kutan amyloidose)** – sjeldne (kan berøre opptil 1 av 1 000 personer)
Hvis du injiserer dette legemidlet på samme sted for ofte:
 - kan huden skrumpe eller fortykkes
 - klumper under huden kan også forårsakes av opphopning av et protein kalt amyloid.Det kan hende at dette legemidlet ikke virker så godt hvis du injiserer i et klumpete, innskrunpet eller fortykket område. Bytt injeksjonssted for hver injeksjon for å bidra til å forebygge disse hudforandringene.

- **alvorlige allergiske reaksjoner (anafylaktiske reaksjoner)** – sjeldne (kan berøre opptil 1 av 1 000 personer)
Du må få øyeblikkelig medisinsk hjelp og informere legen din umiddelbart hvis du får symptomer som pusteproblemer, hevelse i ansikt, lepper, tunge og/eller hals med vanskeligheter med å svelge og rask hjerterytme.

Andre bivirkninger

Svært vanlige (kan berøre flere enn 1 av 10 personer)

- kvalme
- diaré

Vanlige (kan berøre opptil 1 av 10 personer)

- overfølsomhetsreaksjoner, slik som utslett eller kløe
- redusert appetitt
- hodepine
- svimmelhet
- hurtige hjerteslag
- oppkast
- magesmerte (abdominalsmerte)
- oppblåst mage (distensjon)
- forstoppelse
- fordøyelsesbesvær (dyspepsi)
- betennelse i magesekken (gastritt)
- sure oppstøt eller halsbrann («gastroøsofageal reflukssykdom»)
- raping
- luft i magen (flatulens)
- tretthet
- økning av bukspyttkjertelenzymer

Mindre vanlige (kan berøre opptil 1 av 100 personer)

- endring i hvordan mat eller drikke smaker (dysgeusi)
- betennelse i bukspyttkjertelen (akutt pankreatitt)
- en forsinkelse i magetømmingen
- gallesteiner (kolelittiasis)
- reaksjoner på injeksjonsstedet
- hevelse, spesielt i ankler og føtter, på grunn av væskeretensjon (perifert ødem)

Ikke kjent (frekvensen kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

- tarmobstruksjon
- hevelse i ansikt, lepper, tunge og/eller hals med vanskeligheter med å svelge (angioødem)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Kyinsu

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på penne-etiketten og på esken etter «EXP». Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Før åpning første gang

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses. Holdes borte fra fryseelementet.

La pennehetten sitte på for å beskytte mot lys.

Etter åpning første gang, eller hvis medbrakt som reserve

Kyinsu ferdigfylt penn kan oppbevares i romtemperatur (ved høyst 30 °C) eller oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C) i opptil:

- 6 uker (ferdigfylt penn på 0,43 ml)
eller
- 8 uker (ferdigfylte penner på 1 ml og 1,5 ml).

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager at oppløsningen ikke er klar og fargeløs eller nesten fargeløs.

Bruk ikke dette legemidlet hvis det har vært frosset.

La hetten alltid sitte på pennen når du ikke bruker den for å beskytte mot lys.

Dette legemidlet skal kun brukes av én person.

En ny nål må alltid festes før hver injeksjon.

Nåler må ikke gjenbrukes. Nåler skal kastes umiddelbart etter bruk.

I tilfelle tette nåler, må du følge instruksjonene som er beskrevet i bruksanvisningen på slutten av dette pakningsvedlegget.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Kyinsu

- Virkestoffene er insulin ikodek og semaglutid. Hver ml oppløsning inneholder 700 enheter insulin ikodek og 2 mg semaglutid.
 - Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml (0,43 ml) inneholder 300 enheter insulin ikodek og 0,86 mg semaglutid.
 - Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml (1 ml) inneholder 700 enheter insulin ikodek og 2 mg semaglutid.
 - Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml (1,5 ml) inneholder 1 050 enheter insulin ikodek og 3 mg semaglutid.
- Andre innholdsstoffer er sinkacetat, glyserol (E 422), fenol, metakresol, natriumklorid, natriumhydroksid (for pH-justering) (E 524), saltsyre (for pH-justering) (E 507) og vann til injeksjonsvæsker (se avsnitt 2 «Kyinsu inneholder natrium»).

Hvordan Kyinsu ser ut og innholdet i pakningen

Kyinsu er en klar og fargeløs eller nesten fargeløs injeksjonsvæske, oppløsning i en ferdigfylt penn.

Den ferdigfylte pennen er utformet til bruk sammen med 30G, 31G og 32G engangsnåler med lengde opptil 8 mm.

Esken er rosa med styrken angitt i en blåfarget boks. Pennen er grønn, mens etiketten på pennen er rosa med en blå boks som fremhever styrken.

Pakningsstørrelser

- Pakningsstørrelse på 1 ferdigfylt penn på 0,43 ml (uten nåler).
- Pakningsstørrelse på 1 ferdigfylt penn på 0,43 ml (med 6 NovoFine Plus engangsnåler).
- Pakningsstørrelse på 1 ferdigfylt penn på 1 ml (uten nåler).
- Pakningsstørrelse på 1 ferdigfylt penn på 1 ml (med 9 NovoFine Plus engangsnåler).
- Pakningsstørrelse på 1 ferdigfylt penn på 1,5 ml (uten nåler).
- Pakningsstørrelse på 1 ferdigfylt penn på 1,5 ml (med 9 NovoFine Plus engangsnåler).

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsvaerd
Danmark

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <https://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

HYPOGLYKEMI OG HYPERGLYKEMI

Generelle følger av diabetesbehandling

For lavt blodsukker (hypoglykemi)

Dette kan inntreffe hvis du:

- drikker alkohol
- bruker for mye Kyinsu
- mosjonerer mer enn vanlig
- spiser for lite eller hopper over et måltid.

Varselsymptomer på for lavt blodsukker – disse kan komme plutselig:

- hodepine
- hjertebank
- kvalme eller usedvanlig stor sultfølelse
- kaldsvetting eller kald og blek hud
- kortvarige synsforandringer
- skjelving eller følelse av nervøsitet eller engstelse
- unormal tretthet, svakhet eller søvnighet
- utydelig tale, følelse av forvirring, konsentrasjonsvansker.

Hva du skal gjøre hvis du får for lavt blodsukker:

- Spis glukosetabletter eller et annet mellommåltid med høyt sukkerinnhold som søtsaker, kjeks eller fruktjuice (for sikkerhets skyld må du alltid ha med deg glukosetabletter eller et annet mellommåltid med høyt sukkerinnhold).
- Hvis mulig, skal du måle blodsukkeret ditt og ta en hvil. Det kan hende du trenger å måle blodsukkeret ditt mer enn én gang, siden forbedring av blodsukkeret ditt kanskje ikke skjer med en gang.
- Vent til symptomene på for lavt blodsukker har forsvunnet, eller til blodsukkernivået har stabilisert seg. Deretter fortsetter du å ta insulinet ditt som vanlig.

Hva andre må gjøre hvis du besvimer

Fortell alle du tilbringer tid sammen med at du har diabetes. Fortell dem hva som kan skje dersom blodsukkeret ditt blir for lavt, inkludert risikoen for å besvime.

Fortell dem at hvis du besvimer må de:

- legge deg i stabilt sideleie
- tilkalle lege med en gang
- **ikke** gi deg noe mat eller drikke, da det kan føre til kvelning.

Du kan komme raskere til bevissthet igjen ved administrasjon av glukagon. Dette kan kun gis av noen som vet hvordan det brukes.

- Dersom du har fått glukagon, vil du trenge sukker eller et sukkerholdig mellommåltid så snart du kommer til bevissthet.
- Hvis du ikke reagerer på glukagon, må du behandles ved et sykehus.

Hvis alvorlig lavt blodsukker ikke behandles i tide, kan det føre til hjerneskade. Denne kan være kort- eller langvarig. Den kan til og med føre til dødsfall.

Snakk med lege dersom:

- blodsukkeret ditt ble så lavt at du besvimte
- du har brukt glukagon
- du nylig har opplevd noen episoder med for lavt blodsukker.

Dette er fordi det kan være nødvendig å endre dosering for injeksjonene av Kyinsu, mat eller fysisk aktivitet.

For høyt blodsukker (hyperglykemi)

Dette kan inntreffe hvis du:

- drikker alkohol
- får en infeksjon eller feber
- ikke har brukt nok Kyinsu
- spiser mer eller mosjonerer mindre enn vanlig
- fortsetter å ta mindre Kyinsu enn du trenger
- glemmer å ta Kyinsu eller slutter å bruke Kyinsu uten å rådføre deg med legen.

Varselsymptomer på for høyt blodsukker – disse oppstår vanligvis gradvis:

- tørste
- rødme eller tørr hud
- manglede appetitt
- søvnighet eller tretthet
- hyppigere vannlating
- munntørrhet eller fruktluktende (acetonluktende) ånde
- kvalme eller oppkast.

Disse kan være symptomer på en meget alvorlig tilstand kalt ketoacidose. Dette er en opphopning av syre i blodet fordi kroppen bryter ned fett i stedet for sukker. Dersom det ikke behandles, kan ketoacidose føre til diabetisk koma og til slutt død.

Hva du skal gjøre hvis du får for høyt blodsukker:

- kontroller blodsukkernivået.
- kontroller urinen eller blodet for ketoner.
- få tak i medisinsk hjelp med det samme.

Bruksanvisning

Før du begynner å bruke nålen og Kyinsu penn, **må du alltid lese disse instruksjonene nøye**, og snakke med lege, sykepleier eller apotek om hvordan du skal injisere Kyinsu riktig.

Kyinsu er en ferdigfylt penn som inneholder en injeksjonsvæske, oppløsning av insulin ikodek og semaglutid **(700 enheter + 2 mg)/ml**.

Kyinsu administreres som «**dosetrinn**».

Pennen din leverer doser i trinn på 10 dosetrinn.

I én enkelt injeksjon kan den ferdigfylte pennen levere doser:

- fra 10 dosetrinn, tilsvarende 10 enheter insulin ikodek + 0,029 mg semaglutid
- opptil 350 dosetrinn, tilsvarende 350 enheter insulin ikodek + 1 mg semaglutid

Du skal ikke foreta noen omregning av dosen din. Dosetrinnene som er innstilt er lik tallet som vises på dosetelleren.

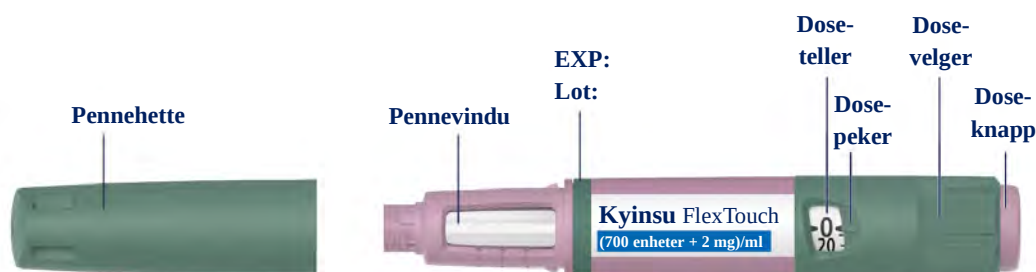
Start alltid med å kontrollere etiketten på pennen for å forsikre deg om at den inneholder Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml.

Pennen er utformet til bruk sammen med 30G, 31G og 32G engangsnåler med lengde opptil 8 mm.

Injeksjon én gang per uke

Kyinsu penn

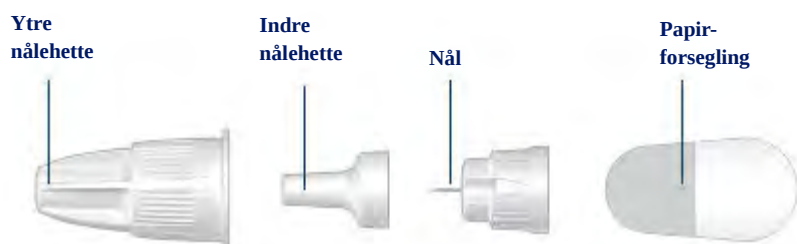
Merk følgende: Pennen din kan avvike i størrelse fra pennen som vises på bildene. Disse instruksjonene gjelder for alle Kyinsu penner.



Om nålene

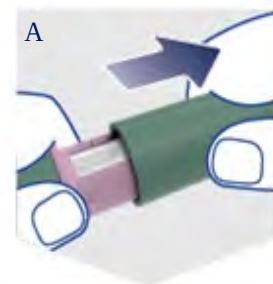
Bruk alltid en ny nål til hver injeksjon. Kontroller gjennomstrømningen som beskrevet i «Trinn 2», og bruk en ny nål til hver injeksjon. Fjern alltid nålen etter hver bruk.

NovoFine Plus nål (eksempel)

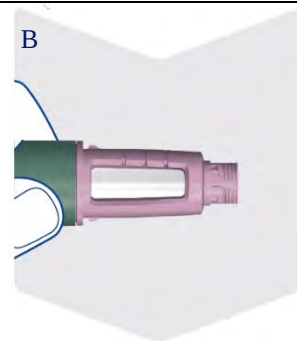


Trinn 1 Klargjøre pennen med en ny nål

- **Kontroller navnet og konsentrasjonen på pennens etikett** for å forsikre deg om at pennen inneholder Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml.
- **Dra av pennehetten.** Se figur A.



- **Kontroller alltid at oppløsningen i pennen er klar og fargeløs eller nesten fargeløs.**
- Se gjennom pennevinduet. Hvis oppløsningen ser uklar ut eller inneholder partikler, skal ikke pennen brukes. Se figur B.



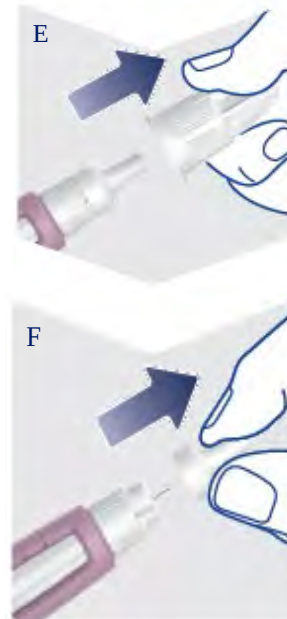
- **Bruk alltid en ny nål til hver injeksjon.**
- Kontroller papirforseglingen og den ytre nålehetten for skader. Hvis du ser noen skader, kan dette påvirke steriliteten. Kast nålen og bruk en ny.
- **Ta en ny nål og riv av papirforseglingen.**
- **Ikke sett en ny nål på pennen før du er klar til å sette injeksjonen din.** Se figur C.



- **Skyv nålen rett på pennen. Vri til den er godt festet.** Se figur D.



- **Nålen er dekket av to hetter. Du må fjerne begge hettene.** Dersom du glemmer å fjerne begge hettene, vil du ikke få injisert noe legemiddel.
- **Dra av den ytre nålehetten og behold den til senere. Du vil trenge den etter injeksjonen for å fjerne nålen fra pennen på en sikker måte.** Se figur E.
- **Dra av den indre nålehetten og kast den.** Se figur F.
- En dråpe oppløsning kan komme til syne på nålespissen. Dette er normalt, men du må likevel kontrollere gjennomstrømningen før hver injeksjon. Se «Trinn 2».
- **Bruk aldri en nål som er bøyd eller skadet.**



Trinn 2 Kontrollere gjennomstrømningen før hver injeksjon

- **Kontroller alltid gjennomstrømningen før hver injeksjon.** Dette bidrar til å sikre at du får full dose Kyinsu.
- Vri dosevelgeren med klokken til du ser det første merket (10 dosetrinn) på dosetelleren. Se figur G.
- Forsikre deg om at merket kommer på linje med dosepekeren. Se figur H.

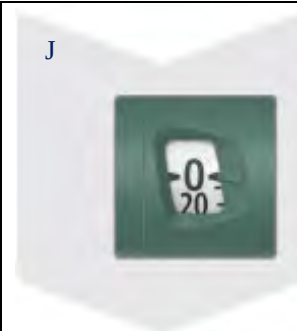


- Hold pennen med nålen pekende oppover.
- **Press og hold inne doseknappen inntil dosetelleren viser -0-.** -0- må komme på linje med dosepekeren.
- **En dråpe oppløsning skal komme til syne på nålespissen.** Denne dråpen indikerer at pennen er klar til bruk. Se figur I.
- **Hvis ingen dråpe kommer til syne, kontroller gjennomstrømningen igjen.** Dette skal kun gjøres seks ganger totalt.
- **Hvis det fremdeles ikke er noen dråpe,** kan nålen være tett. Bytt nålen som beskrevet i «Trinn 5» og «Trinn 1».
- Kontroller deretter gjennomstrømningen igjen.
- **Ikke bruk pennen** hvis det fremdeles ikke kommer til syne en dråpe oppløsning.



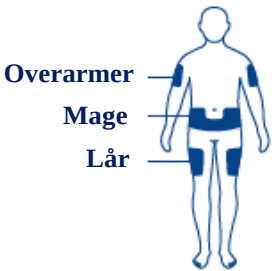
Trinn 3 Stille inn dosen din

- Kontroller at dosepekeren er innstilt på -0-. Se figur J.
- Vri dosevelgeren for å velge ønsket dose som instruert av sykepleieren eller legen. Dosetelleren viser den valgte dosen i dosetrinn.
- Tallene som vises på dosetelleren vil veilede deg til dosen din.



- **Pennen din leverer doser i trinn på 10 dosetrinn, dette betyr at dosen kan økes med 10 dosetrinn om gangen.**
- Du vil høre et «klikk» hver gang du vrir på dosevelgeren. Ikke innstill dosen ved å telle antall klikk du hører.
- Hvis du velger en feil dose, kan du vri dosevelgeren forover eller bakover til riktig dose.

- Når dosen din kommer på linje med dosepekeren, har du valgt dosen din. **Forsikre deg om at du velger riktig dose.**
- Bildene viser eksempler på hvordan du velger riktig dose. Se figur K.

Hvis dosetelleren stopper før du når din foreskrevne dose mens du vrir, se avsnittet «Har du nok legemiddel?» under disse instruksjonene.	K 
Velge injeksjonsstedet - Velg et injeksjonssted på magen (hold 5 cm avstand fra navlen), lår eller overarmer. - Du kan injisere i samme kroppsområde hver uke, men sørg for at det ikke er på samme sted som ble brukt til din forrige injeksjon.	
Trinn 4 Injisere dosen	
- Sett nålen helt inn i huden. Se figur L. - Forsikre deg om at du kan se dosetelleren. Ikke dekk dosetelleren eller berør den med fingrene dine. Dette kan stoppe injeksjonen.	L 

• Press og hold inne doseknappen inntil dosetelleren viser -0- . • Fortsett å holde inne doseknappen med nålen i huden, og tell sakte til 6. -0- skal komme på linje med dosepekeren. Se figur M. Du kan høre eller merke et klikk når dosetelleren går tilbake til -0- .	M 
• Fjern nålen fra huden, og slipp deretter doseknappen. Se figur N. • Hvis nålen fjernes tidligere, kan det komme en strøm av oppløsningen fra nålespissen, og hele dosen vil ikke bli levert. • Hvis det er blod på injeksjonsstedet, skal du trykke lett på området for å stoppe blødningen. • Det kan hende du kan se en dråpe oppløsning på nålespissen etter injeksjonen. Dette er normalt og har ingen innvirkning på dosen din.	N 
Trinn 5 Etter injeksjonen • Før forsiktig nålespissen inn i den ytre nålehetten på et flatt underlag uten å berøre nålen eller den ytre nålehetten. Se figur O. • Når nålen er tildekket, trykkes forsiktig den ytre nålehetten ordentlig på. Hvis nålen ikke dekkes med den ytre nålehetten, kan det føre til nålestikkskader.	O 

- **Skrut av nålen**, og kast den som instruert av lege, sykepleier, apotek eller lokale myndigheter. Se figur P.
- **Du må aldri prøve å sette den indre nålehetten tilbake på nålen.** Du kan stikke deg på nålen.
- **Fjern og kast nålen umiddelbart etter hver injeksjon for å unngå tette nåler, urenheter, infeksjon og unøyaktig dosering.**
- **Oppbevar aldri pennen med påsatt nål.**



- **Sett pennehetten på** pennen etter hver bruk for å beskytte oppløsningen mot lys. Se figur Q.
- Når pennen er tom, kastes den uten en påsatt nål som instruert av lege, sykepleier, apotek eller lokale myndigheter.
- Pakningsvedlegget og den tomme esken kan kastes i husholdningsavfallet.



Har du nok legemiddel?

- **Hvis dosetelleren stopper før du når din foreskrevne dose mens du vrir**, er det ikke nok legemiddel igjen til en full dose. Tallet som vises på dosetelleren er mengden legemiddel som er igjen i pennen din.
- **Hvis du trenger mer legemiddel enn det som er igjen i pennen**, kan du dele opp dosen mellom to penner. Pass på at du beregner riktig hvis du deler opp dosen. Hvis du er i tvil, kast den brukte pennen og ta hele dosen med en ny penn.
- **Hvis du deler dosen feil, vil du injisere for lite eller for mye legemiddel**, noe som kan føre til for høyt eller for lavt blodsukternivå.





Viktig informasjon

- **Nåler er kun til engangsbruk. Bruk aldri nålene på nytt**, da det kan føre til tette nåler, urenheter, infeksjon, lekkasje av legemiddel og unøyaktig dosering.
- **Behandle pennen med forsiktighet. Røff håndtering eller feilbruk kan føre til unøyaktig dosering**, noe som kan føre til for høyt eller for lavt blodsukknivå.
- **Omsorgspersoner må være ytterst forsiktige ved håndtering av nåler for å forhindre utilsiktede nålestikkskader og infeksjoner.**
- **Ikke bruk denne pennen uten hjelp hvis du er blind eller har dårlig syn og ikke kan følge disse instruksjonene.** Få hjelp fra en person med godt syn som er opplært i bruk av pennen Kyinsu.
- **Oppbevar alltid penn og nåler utilgjengelig for andre, spesielt barn.**
- **Injiser Kyinsu én gang per uke.** Hvis du ikke bruker Kyinsu som foreskrevet, kan dette føre til for høyt eller for lavt blodsukknivå.
- **Hvis du bruker mer enn én type injiserbart legemiddel, er det svært viktig å kontrollere navnet og konsentrasjonen på pennens etikett før bruk.**
- **Du må aldri dele pennen eller nålene med andre personer.**

Hvordan ta vare på pennen

- **Kyinsu må ikke fryses. Bruk ikke Kyinsu hvis den har vært frosset. Kast pennen.**
- **Du må ikke miste pennen i bakken eller slå den mot harde underlag.**
- **Unngå å utsette Kyinsu for direkte sollys.**
- **Hold Kyinsu unna varme, mikrobølgeovner og lys.**
- **Forsøk ikke å reparere pennen eller å ta den fra hverandre.**
- **Du må ikke utsette pennen for støv, smuss eller væske.**
- **Du må ikke vaske pennen, legge den i vann eller smøre den.** Den kan rengjøres med et mildt rengjøringsmiddel på en fuktig klut.
- **For å lese om oppbevaringsbetingelser for pennen, se den andre siden av dette pakningsvedlegget.**