

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml solução injetável em caneta pré-cheia

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 ml de solução contém 700 unidades de insulina icodec* e 2 mg de semaglutido*.

Cada caneta pré-cheia contém 300 unidades de insulina icodec e 0,86 mg de semaglutido em 0,43 ml de solução.

Cada caneta pré-cheia contém 700 unidades de insulina icodec e 2 mg de semaglutido em 1 ml de solução.

Cada caneta pré-cheia contém 1050 unidades de insulina icodec e 3 mg de semaglutido em 1,5 ml de solução.

10 unidades de dose contêm 10 unidades de insulina icodec e 0,029 mg de semaglutido.

*Produzidos em *Saccharomyces cerevisiae* por tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável em caneta pré-cheia (FlexTouch).

Solução isotónica transparente, incolor ou quase incolor com um pH de, aproximadamente, 7,4.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Kyinsu é indicado para o tratamento de adultos com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada com insulina basal ou agonistas do recetor do péptido-1 semelhante ao glucagom (GLP-1) como adjuvante da dieta e exercício, em associação com medicamentos antidiabéticos orais. Para informações sobre os resultados dos ensaios relativos às associações, efeitos sobre o controlo glicémico e populações estudadas, ver secções 4.4, 4.5 e 5.1.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Kyinsu é administrado uma vez por semana por administração subcutânea. Kyinsu destina-se a ser administrado no mesmo dia da semana. Kyinsu pode ser administrado a qualquer hora do dia.

Kyinsu é administrado em unidades de dose. Dez (10) unidades de dose contêm 10 unidades de insulina icodec e 0,029 mg de semaglutido. O marcador de doses na caneta mostra o número de unidades de dose.

A dose semanal máxima recomendada é de 350 unidades de dose, ou seja, 350 unidades de insulina icodec e 1 mg de semaglutido.

Kyinsu deve ser administrado de acordo com as necessidades individuais do doente. Recomenda-se otimizar o controlo glicémico ajustando a dose com base nos níveis plasmáticos de glicose em jejum automonitorizados.

Devido à longa semivida de Kyinsu, não é aconselhável o ajuste de dose durante a doença aguda, nem se os doentes fizerem alterações pontuais no seu nível de atividade física ou dieta habitual. Nestas situações, os doentes devem ser instruídos a consultar o seu profissional de saúde para obter orientação adicional sobre outros ajustes aplicáveis, como por exemplo, ingestão de glicose ou alterações a outro(s) medicamento(s) que diminua(m) a glicose.

Início do tratamento com Kyinsu

O tratamento com insulina basal ou agonistas do recetor de GLP-1 deve ser descontinuado antes do início do tratamento com Kyinsu. A dose inicial recomendada de Kyinsu é de 40 unidades de dose (40 unidades de insulina icodec e 0,114 mg de semaglutido), seguida de ajustes de dose individuais uma vez por semana. Recomenda-se a monitorização frequente da glicose durante a transição e nas semanas subsequentes.

Quando Kyinsu é adicionado a uma terapêutica com sulfonilureia, deve ser considerada a descontinuação ou uma redução da dose de sulfonilureia.

Transição a partir de uma insulina basal diária ou de um agonista do recetor de GLP-1 diário

Ao mudar de uma insulina basal diária ou de um agonista do recetor de GLP-1 diário, o tratamento com Kyinsu deve ser iniciado no dia seguinte à última dose administrada do regime diário anterior (ver secção 4.4).

Ao mudar de uma insulina basal diária para o Kyinsu, podem ser considerados ajustes de outros medicamentos antidiabéticos. A glicemia deve ser monitorizada atentamente (ver secção 4.4).

Transição a partir de uma insulina basal uma vez por semana

Não existe experiência relativamente à transição de uma insulina basal semanal para Kyinsu. Ao mudar de uma insulina basal semanal, o momento do início do tratamento com Kyinsu deve basear-se na glicose plasmática em jejum individual do doente, uma semana após a última dose administrada da insulina basal semanal.

Transição a partir de um agonista do recetor de GLP-1 uma vez por semana

Ao mudar de um agonista do recetor de GLP-1 semanal, o tratamento com Kyinsu deve ser iniciado uma semana após a última dose administrada do tratamento anterior com o agonista do recetor de GLP-1 semanal.

Titulação da dose

Kyinsu deve ser administrado de acordo com as necessidades individuais do doente. Recomenda-se otimizar o controlo glicémico através do ajuste da dose uma vez por semana com base na glicose plasmática em jejum (ver secção 5.1).

O ajuste da dose deve ser feito com base nos valores da glicose plasmática em jejum automonitorizados no dia da titulação e nos dois dias anteriores.

Omissão de uma dose

Se não tiver sido administrada uma dose, a mesma deve ser administrada o mais rapidamente possível. Se esta situação ocorrer ainda dentro dos 3 dias após a dose omitida, o doente pode retomar a sua posologia original de uma vez por semana.

Se tiverem passado mais de 3 dias, a dose omitida deve ainda ser administrada o mais rapidamente possível. O regime posológico semanal passará, então, para o dia da semana em que a dose omitida foi administrada. Se o dia original da administração de uma vez por semana for para ser mantido, o tempo entre as doses subsequentes pode ser sucessivamente alargado até ser finalmente atingido o mesmo dia de administração.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose em doentes idosos (ver secção 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso renal (ver secção 5.2). Em doentes com compromisso renal, recomenda-se uma monitorização da glicose mais frequente.

Não é recomendada a utilização de Kyinsu em doentes com doença renal terminal, devido à limitação de dados com o monocomponente semaglutido (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso hepático (ver secção 5.2). Em doentes com compromisso hepático, recomenda-se uma monitorização da glicose mais frequente.

A experiência com a utilização de Kyinsu em doentes com compromisso hepático grave é limitada. Deve haver precaução durante o tratamento destes doentes com Kyinsu.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Kyinsu em crianças e adolescentes com menos de 18 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Apenas para utilização por via subcutânea.

Kyinsu não pode ser administrado por via intravenosa, uma vez que pode originar uma hipoglicemia grave.

Kyinsu não pode ser administrado por via intramuscular, uma vez que pode alterar a absorção.

Kyinsu não pode ser utilizado em bombas de perfusão de insulina.

Kyinsu não pode ser retirado do cartucho da caneta pré-cheia para uma seringa (ver secção 4.4).

Kyinsu é administrado por via subcutânea através de injeção na coxa, na parte superior do braço ou na parede abdominal. Os locais de injeção devem ser sempre alternados dentro da mesma região para reduzir o risco de lipodistrofia e amiloidose cutânea (ver secção 4.4).

Os doentes devem ser instruídos a utilizar sempre uma agulha nova. A reutilização das agulhas da caneta aumenta o risco de entupimento das agulhas, o que pode provocar subdosagem. No caso de agulhas entupidas, os doentes devem seguir as instruções descritas nas instruções de utilização no final do folheto informativo (ver secção 6.6).

Kyinsu está disponível numa caneta pré-cheia.

O marcador de doses mostra o número de unidades de dose de Kyinsu a injetar.

Não é necessário recalcular a dose.

As canetas pré-cheias de Kyinsu podem fornecer as seguintes doses:

- A caneta pré-cheia de 0,43 ml administra entre 10 e 300 unidades de dose numa injeção em incrementos de 10 unidades de dose.
- A caneta pré-cheia de 1 ml administra entre 10 e 350 unidades de dose numa injeção em incrementos de 10 unidades de dose.
- A caneta pré-cheia de 1,5 ml administra entre 10 e 350 unidades de dose numa injeção em incrementos de 10 unidades de dose.

Para obter mais informações antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade às substâncias ativas ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Geral

Kyinsu não deve ser utilizado em doentes com diabetes mellitus tipo 1 ou no tratamento da cetoacidose diabética.

Não existe experiência terapêutica em doentes com insuficiência cardíaca congestiva classe IV da *New York Heart Association* (NYHA).

Hipoglicemia

Pode ocorrer hipoglicemia se a dose de Kyinsu for superior ao necessário (ver secções 4.5, 4.8 e 4.9). A omissão de uma refeição ou a realização de exercício físico enérgico não planeado pode levar a uma hipoglicemia.

A hipoglicemia grave pode levar a inconsciência e/ou convulsões, podendo resultar em lesões temporárias ou permanentes da função cerebral ou até mesmo morte.

Normalmente, os sintomas de hipoglicemia ocorrem subitamente. Podem incluir suores frios, pele pálida e fria, fadiga, nervosismo ou tremores, ansiedade, sensação invulgar de cansaço ou fraqueza, confusão, dificuldade de concentração, sonolência, fome excessiva, alterações na visão, cefaleias, náuseas e palpitações.

Os doentes que registam uma melhoria significativa no controlo da glicemia (por exemplo, pelo tratamento intensivo) podem sentir uma mudança nos sintomas habituais de alerta de hipoglicemia, pelo que têm de ser devidamente aconselhados. Os sintomas habituais de alerta de hipoglicemia podem desaparecer em doentes com diabetes de longa duração.

Os fatores que aumentam a suscetibilidade à hipoglicemia requerem uma monitorização particularmente atenta. Estes incluem alterações na atividade física, alterações na dieta ou refeições omissas, consumo de álcool, tratamento concomitante com outros medicamentos (ver secção 4.5), doenças, aumento da sensibilidade à insulina (por exemplo, devido à eliminação de fatores de stress ou alterações de peso), alteração na área da injeção e determinadas doenças endócrinas descompensadas.

O efeito prolongado das insulinas basais pode atrasar a recuperação da hipoglicemia. Após o início de um episódio hipoglicémico, recomenda-se ao doente que meça atentamente a glicemia até recuperar.

Reações adversas gastrointestinais

A utilização de agonistas do recetor de GLP-1, tal como o semaglutido, um monocomponente de Kyinsu, pode estar associada a reações adversas gastrointestinais (ver secção 4.8). Esta questão deverá ser tida em conta durante o tratamento de doentes com função renal comprometida, uma vez que as náuseas, vómitos e diarreia podem causar desidratação, o que, por sua vez, pode provocar uma deterioração da função renal. Os doentes devem ser informados sobre o potencial risco de desidratação relativamente a reações adversas gastrointestinais e tomar precauções para evitar a depleção de líquidos.

Aspiração em associação com anestesia geral ou sedação profunda

Foram notificados casos de aspiração pulmonar em doentes que receberam agonistas do recetor de GLP-1 submetidos a anestesia geral ou sedação profunda. Por conseguinte, o aumento do risco de conteúdo gástrico residual devido ao atraso do esvaziamento gástrico (ver secção 4.8) deve ser considerado antes da realização dos procedimentos com anestesia geral ou sedação profunda.

Hiperglicemia

A incidência de acontecimentos hiperglicémicos foi superior para Kyinsu comparativamente à insulina glargina combinada com insulina aspártico (4,1% vs. 1,2%) e à insulina icodec (4,2% vs. 2,6%), respetivamente. Para o Kyinsu, a maioria dos acontecimentos hiperglicémicos foi notificada durante as primeiras 12 semanas de tratamento. Em doentes que foram tratados anteriormente com doses diárias de insulina basal mais elevadas (≥ 40 U) antes do estudo e que tinham níveis basais de hemoglobina glicada A_{1c} (HbA_{1c}) mais elevados ($\geq 8,5\%$), os valores de glicose plasmática em jejum aumentaram até 3 mmol/l nas primeiras duas semanas após o início do tratamento com Kyinsu, após o qual estes valores começaram a diminuir, regressando aos valores basais na semana 7-9 e atingindo o alvo glicémico ($< 7,2$ mmol/l) na semana 14-17. Durante o início do tratamento, o valor da glicemia do doente deve ser monitorizado atentamente. Os aumentos iniciais da glicose plasmática em jejum irão resolver-se após a titulação contínua (ver secção 4.2).

Uma dose inadequada e/ou a descontinuação de medicamentos antidiabéticos pode levar a hiperglicemia e, potencialmente, a cetoacidose diabética. Além disso, as doenças concomitantes, especialmente as infeções, podem levar a hiperglicemia e, consequentemente, aumentar as necessidades do tratamento antidiabético.

Normalmente, os primeiros sintomas de hiperglicemia surgem de forma gradual, ao longo de um período de horas ou dias. Estes incluem sede, aumento da frequência urinária, náuseas, vómitos, sonolência, pele seca com vermelhidão, boca seca, perda de apetite, assim como hálito cetónico. A hiperglicemia não tratada pode eventualmente resultar em cetoacidose diabética, que é potencialmente fatal. A administração de insulina de ação rápida deve ser considerada em episódios de hiperglicemia grave.

Pancreatite aguda

Foi observada pancreatite aguda com a utilização de agonistas do recetor de GLP-1, incluindo semaglutido (ver secção 4.8). Os doentes devem ser informados sobre os sintomas característicos da pancreatite aguda. Se houver suspeita de pancreatite, Kyinsu deve ser descontinuado; se se confirmar, Kyinsu não deve ser reiniciado. Deve haver precaução ao tratar doentes com história de pancreatite.

Retinopatia diabética

Em doentes com retinopatia diabética a receber tratamento com insulina e semaglutido, foi observado anteriormente um aumento do risco de desenvolver complicações associadas à retinopatia diabética. Os doentes com história clínica de retinopatia diabética devem, portanto, ser cuidadosamente monitorizados e tratados de acordo com as orientações clínicas. A melhoria rápida do controlo da glicose foi associada a um agravamento temporário da retinopatia diabética (ver secção 4.8), mas não

podem ser excluídos outros mecanismos. Não existe experiência com Kyinsu em doentes com retinopatia diabética ou maculopatia não controlada e potencialmente instável, pelo que Kyinsu não é recomendado nestes doentes.

Para indivíduos sem retinopatia diabética no início do tratamento, ver secção 4.8.

Reações de hipersensibilidade

As reações alérgicas imediatas à insulina icodec ou ao semaglutido podem potencialmente colocar a vida em risco.

Em estudos clínicos com Kyinsu, foram notificadas reações de hipersensibilidade em doentes tratados com Kyinsu (ver secção 4.8).

Lipodistrofia e amiloidose cutânea (reações no local da injeção)

Os doentes devem ser instruídos a alternar constantemente o local de injeção para reduzir o risco de desenvolver lipodistrofia e amiloidose cutânea (ver secção 4.8). Existe um potencial risco de atraso na absorção da insulina e agravamento do controlo glicémico após a administração de injeções de insulina em locais com estas reações adversas. Foi reportado que uma alteração súbita no local da injeção para uma área não afetada resulta em hipoglicemia. Recomenda-se a monitorização da glicemia após a alteração do local da injeção de uma área afetada para uma área não afetada, podendo ser considerado o ajuste da dose de medicamentos antidiabéticos.

Associação de pioglitazona com insulinas

Foram notificados casos de insuficiência cardíaca quando é usada pioglitazona em combinação com insulina, especialmente em doentes com fatores de risco para o desenvolvimento de insuficiência cardíaca congestiva. Esta situação deve ser tida em conta se for considerado o tratamento com a associação de pioglitazona e Kyinsu. Se esta associação for utilizada, os doentes devem ser vigiados relativamente a sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva, aumento de peso e edema. A pioglitazona deve ser descontinuada caso ocorra qualquer deterioração dos sintomas cardíacos.

Evitar erros na utilização do medicamento

Os doentes devem ser instruídos a verificar sempre o rótulo na caneta pré-cheia antes de cada injeção para evitar trocas acidentais entre Kyinsu e outros medicamentos injetáveis para a diabetes.

Os doentes devem verificar visualmente as unidades de dose marcadas no marcador de doses da caneta pré-cheia. Os doentes invisuais ou com problemas de visão devem ser instruídos no sentido de obter sempre ajuda/assistência de outra pessoa que tenha uma boa visão e que tenha formação para utilizar a caneta pré-cheia.

Para evitar erros de dosagem e potencial sobredosagem, os doentes e os profissionais de saúde nunca devem utilizar uma seringa para retirar o medicamento do cartucho da caneta pré-cheia.

No caso de agulhas entupidas, os doentes devem seguir as instruções descritas nas instruções de utilização no final do folheto informativo.

Transição de outro tratamento injetável para a diabetes para Kyinsu semanal

Durante a transição de outro tratamento injetável para a diabetes, podem ocorrer erros de medicação sob a forma de, por exemplo, sobredosagem ou erros de dosagem. Estes erros podem resultar em hipoglicemia, hiperglicemia ou reações adversas gastrointestinais. Os doentes que transitam de um tratamento injetável diário ou de outro tratamento injetável uma vez por semana para a diabetes devem ser instruídos a verificar se injetam a dose prescrita correta uma vez por semana. Os doentes que

tenham dúvidas sobre a dose correta devem ser instruídos a consultar o seu profissional de saúde para obter orientação adicional.

Imunogenicidade

A administração de Kyinsu pode causar a formação de anticorpos contra a insulina icodec e/ou o semaglutido. Em casos raros, a presença destes anticorpos pode requerer o ajuste da dose de Kyinsu para corrigir a tendência para hiperglicemia ou hipoglicemia (ver secções 5.1 e 5.2).

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos clínicos com Kyinsu sobre potenciais interações medicamentosas, com alimentos ou com álcool. As interações com outros medicamentos identificadas com a utilização dos monocomponentes insulina icodec e semaglutido são apresentadas abaixo.

Insulina icodec

Existem vários medicamentos que são conhecidos por interagir com o metabolismo da glicose.

Substâncias que podem reduzir as necessidades de insulina

Medicamentos antidiabéticos, agonistas do recetor de GLP-1, sulfonilureia, inibidores da monoamina oxidase (IMAO), bloqueadores beta, inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA), salicilatos, esteroides anabolizantes e sulfonamidas.

Substâncias que podem aumentar as necessidades de insulina

Contracetivos orais, tiazidas, glicocorticoides, hormonas da tiroide, simpaticomiméticos, hormona do crescimento e danazol.

O octreotido/lanreotido pode aumentar ou reduzir as necessidades de insulina.

O álcool pode intensificar ou reduzir o efeito hipoglicémico da insulina.

Os bloqueadores beta podem ocultar os sintomas de hipoglicemia.

Semaglutido

O semaglutido pode atrasar o esvaziamento gástrico e pode, potencialmente, influenciar a absorção de medicamentos orais administrados concomitantemente. O potencial efeito do semaglutido na absorção de medicamentos orais coadministrados foi estudado para o semaglutido 1 mg no estado estacionário de exposição.

Não foram observadas interações medicamentosas clinicamente relevantes com semaglutido com base nos medicamentos avaliados (varfarina e outros derivados da cumarina, paracetamol, contracetivos orais, atorvastatina, digoxina e metformina). Por conseguinte, não é necessário nenhum ajuste de dose quando estes medicamentos são coadministrados com semaglutido.

- Varfarina e outros derivados da cumarina: Após o início do tratamento com semaglutido em doentes a tomarem varfarina ou outros derivados da cumarina, é recomendada a monitorização frequente da relação normalizada internacional (INR). O semaglutido não alterou a exposição geral ou a $C_{\text{máx}}$ da varfarina R e S na sequência de uma dose única de varfarina (25 mg) e os

efeitos farmacodinâmicos da varfarina, com base nas medições da relação normalizada internacional (INR), não foram afetados de forma clinicamente relevante. No entanto, foram notificados casos de diminuição da INR durante a utilização concomitante de acenocumarol e semaglutido.

- Paracetamol: O semaglutido atrasa a taxa de esvaziamento gástrico, conforme avaliado pela farmacocinética do paracetamol durante um teste com refeições padronizadas. A $AUC_{0-60min}$ e a $C_{máx}$ do paracetamol diminuíram em 27% e 23%, respetivamente, após a utilização concomitante de 1 mg de semaglutido. A exposição total do paracetamol (AUC_{0-5h}) não foi afetada. Não foi observado qualquer efeito clinicamente relevante no paracetamol com semaglutido. Não é necessário nenhum ajuste de dose do paracetamol quando este é administrado com semaglutido.
- Contracetivos orais: Não se prevê que o semaglutido diminua a eficácia dos contracetivos orais, dado que o semaglutido não alterou a exposição geral do etinilestradiol e do levonorgestrel num grau clinicamente relevante quando foi coadministrada uma associação medicamentosa de contracetivos orais (0,03 mg de etinilestradiol/0,15 mg de levonorgestrel) com semaglutido. A exposição de etinilestradiol não foi afetada; foi observado um aumento de 20% relativamente à exposição de levonorgestrel no estado estacionário. A $C_{máx}$ não foi afetada para nenhum dos componentes.
- Atorvastatina: O semaglutido não alterou a exposição geral da atorvastatina na sequência da administração de uma dose única de atorvastatina (40 mg). A $C_{máx}$ da atorvastatina foi reduzida em 38%. Esta alteração foi avaliada como não sendo clinicamente relevante.
- Digoxina: O semaglutido não alterou a exposição geral ou a $C_{máx}$ de digoxina na sequência de uma dose única de digoxina (0,5 mg).
- Metformina: O semaglutido não alterou a exposição geral ou a $C_{máx}$ de metformina na sequência de uma dosagem de 500 mg, duas vezes por dia, ao longo de 3,5 dias.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Não existe informação disponível sobre a fertilidade, a gravidez e o aleitamento para Kyinsu. As advertências e precauções identificadas para os monocomponentes são apresentadas abaixo.

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contracetivos eficazes durante e até 2 meses após o tratamento com Kyinsu.

Gravidez

Não existe experiência clínica com a utilização de insulina icodec em mulheres grávidas. Os estudos de reprodução em animais com insulina icodec não revelaram quaisquer efeitos no que diz respeito à embriotoxicidade e teratogenicidade.

A quantidade de dados sobre a utilização de semaglutido em mulheres grávidas é limitada. Os estudos de reprodução em animais com semaglutido revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Por conseguinte, devido às descobertas em animais para semaglutido e à experiência clínica limitada, Kyinsu não deve ser utilizado durante a gravidez.

Se uma doente pretender engravidar, ou se ocorrer uma gravidez, Kyinsu deve ser descontinuado. Kyinsu deve ser descontinuado, pelo menos, 2 meses antes de uma gravidez planeada devido à longa semivida (ver secção 5.2).

Amamentação

Desconhece-se se a insulina icodec é excretada no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em ratos mostraram a excreção de insulina icodec no leite. Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Nos ratos fêmea lactantes, o semaglutido foi excretado no leite. O risco para a criança em amamentação não pode ser excluído.

Por conseguinte, devido aos resultados observados em ratos lactantes para os monocomponentes, Kyinsu não deve ser utilizado durante a amamentação.

Fertilidade

O efeito da insulina icodec sobre a fertilidade em seres humanos é desconhecido. Os estudos de reprodução em animais com insulina icodec não revelaram quaisquer efeitos adversos na fertilidade.

O efeito do semaglutido sobre a fertilidade em seres humanos é desconhecido. O semaglutido não afetou a fertilidade masculina em ratos. Nos ratos fêmea, observou-se um aumento do período estral e uma pequena redução no número de ovulações em doses associadas à perda de peso corporal materno (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Kyinsu sobre a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

A capacidade de concentração e de reação do doente pode ficar comprometida como resultado da hipoglicemia ou hiperglicemia ou, por exemplo, como resultado do comprometimento visual. Este facto pode constituir um risco em situações onde estas capacidades têm uma importância especial (por exemplo, durante a condução de automóveis ou utilização de máquinas).

Os doentes devem ser aconselhados a tomarem precauções, de modo a evitarem a hipoglicemia durante a condução. Isto é particularmente importante em doentes que têm uma percepção reduzida ou inexistente dos sinais de alerta de hipoglicemia ou que apresentam episódios frequentes de hipoglicemia. Nestas circunstâncias, o doente deve ser aconselhado sobre a sua capacidade para conduzir.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

De um modo geral, o perfil de segurança da associação insulina icodec/semaglutido é consistente com os perfis de segurança dos monocomponentes. As reações adversas mais frequentemente notificadas durante o tratamento com insulina icodec/semaglutido foram a hipoglicemia e as reações adversas gastrointestinais, incluindo 20,1% de náuseas e 13,8% de diarreia (ver secção “Descrição de reações adversas selecionadas”).

Lista tabular das reações adversas

O programa de desenvolvimento clínico de insulina icodec/semaglutido incluiu 1325 doentes tratados com insulina icodec/semaglutido em estudos clínicos de fase 3a, com a duração de 52 semanas cada.

As reações adversas associadas a insulina icodec/semaglutido, obtidas a partir de estudos clínicos, estão tabeladas abaixo. As reações adversas estão codificadas em Termos Preferidos (PT), de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos (SOC) do dicionário MedDRA, e são apresentadas por frequência com base nos estudos clínicos de fase 3a. A frequência das reações adversas é expressa de acordo com as seguintes categorias: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco

frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$); muito raras ($< 1/10\ 000$) e desconhecida (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1 Reações adversas

Classes de sistemas de órgãos segundo a base de dados MedDRA	Muito frequentes	Frequentes	Pouco frequentes	Raras	Desconhecida
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilida de ¹		Reação anafilática ⁷	
Doenças do metabolismo e da nutrição	Hipoglicemia	Apetite diminuído			
Doenças do sistema nervoso		Cefaleia Tonturas	Disgeusia		
Afecções oculares		Complicações associadas a retinopatia diabética ²			
Cardiopatias		Aumento da frequência cardíaca ³			
Doenças gastrointestinais	Náuseas Diarreia	Vômitos Dor abdominal ⁴ Distensão abdominal Obstipação Dispepsia Gastrite Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) Eructação Flatulência	Pancreatite aguda Esvaziamento gástrico retardado ⁷		Obstrução intestinal ⁸
Afecções hepatobiliares			Colelitíase		
Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos				Lipodistrofia Amiloidose cutânea	Angioedema ⁸
Perturbações gerais e alterações no local de administração		Fadiga	Reação no local da injeção ⁵ Edema periférico ⁶		
Exames complementares de diagnóstico		Lipase aumentada ⁷ Amilase aumentada ⁷			

¹Termo agrupado que abrange reações adversas relacionadas com reações de hipersensibilidade, tal como a erupção cutânea.

²Termo agrupado que abrange reações adversas relacionadas com a retinopatia diabética.

³Termo agrupado que abrange reações adversas relacionadas com o aumento da frequência cardíaca.

⁴Termo agrupado que abrange reações adversas relacionadas com a dor abdominal.

⁵Termo agrupado que abrange reações adversas relacionadas com reações no local da injeção.

⁶Termo agrupado que abrange reações adversas relacionadas com o edema periférico.

⁷Reações adversas observadas em estudos de fase 3a com monoterapia com semaglutido subcutâneo.

⁸De notificações de reações adversas pós-comercialização em monoterapia com semaglutido subcutâneo.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipoglicemia

Em estudos clínicos de fase 3a com a associação insulina icodec/semaglutido, a hipoglicemia grave foi definida como hipoglicemia associada a déficit cognitivo grave que requer assistência externa para recuperação e a hipoglicemia clinicamente significativa foi definida como valor de glicose plasmática inferior a 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

Em doentes com diabetes mellitus tipo 2 tratados anteriormente com insulina basal, a proporção de doentes que notificaram episódios hipoglicémicos graves ou clinicamente significativos foi de 7,1% vs. 20,8% (insulina icodec/semaglutido vs. insulina icodec) e 10,0% vs. 58,5% (insulina icodec/semaglutido vs. regime de insulina basal em bólus). Em doentes com diabetes mellitus tipo 2 tratados anteriormente com agonistas do recetor de GLP-1, a proporção de doentes que notificaram episódios hipoglicémicos graves ou clinicamente significativos foi de 3,5% vs. 3,8% (insulina icodec/semaglutido vs. semaglutido subcutâneo).

Em doentes com diabetes mellitus tipo 2 tratados anteriormente com insulina basal, a taxa estimada de episódios hipoglicémicos graves ou clinicamente significativos por doentes-ano de exposição (PYE) foi de 0,153 vs. 0,68 (insulina icodec/semaglutido vs. insulina icodec) e 0,257 vs. 2,18 (insulina icodec/semaglutido vs. regime de insulina basal em bólus). Em doentes com diabetes mellitus tipo 2 tratados anteriormente com agonistas do recetor de GLP-1, a taxa estimada de episódios hipoglicémicos graves ou clinicamente significativos por PYE foi de 0,04 vs. 0,033 (insulina icodec/semaglutido vs. semaglutido subcutâneo).

Reações adversas gastrointestinais

Em estudos clínicos de fase 3a, ocorreram náuseas em 20,1%, diarreia em 13,8% e vômitos em 9,1% dos doentes quando tratados com a associação insulina icodec/semaglutido.

Em doentes tratados anteriormente com agonistas do recetor de GLP-1, a proporção de doentes que notificaram náuseas foi de 11,7% com insulina icodec/semaglutido comparativamente a 11,5% com semaglutido subcutâneo, diarreia foi de 11,1% vs. 12,4% e vômitos foi de 5,3% vs. 6,5%, respetivamente. Em doentes com diabetes mellitus tipo 2 tratados anteriormente com insulina basal, a proporção de doentes que notificaram náuseas foi de 23,8% com insulina icodec/semaglutido comparativamente a 3,9% com insulina icodec, diarreia foi de 15,8% vs. 7,3% e vômitos foi de 10,6% vs. 2,6%, respetivamente. A proporção de doentes que notificaram náuseas foi de 21,8% com insulina icodec/semaglutido comparativamente a 2,4% com um regime de insulina basal em bólus, diarreia foi de 12,6% vs. 5,5% e vômitos foi de 10,0% vs. 2,7%, respetivamente.

A maioria dos acontecimentos foi de gravidade ligeira a moderada com uma duração mediana de 2-4 dias e a notificação de acontecimentos diminuiu ao longo do tempo. As reações adversas levaram à descontinuação do tratamento em 2,5% dos doentes, a interrupções em 1,7% dos doentes e à redução da dose em 4,2% dos doentes.

Complicações associadas a retinopatia diabética

Um estudo clínico de 2 anos com semaglutido subcutâneo investigou 3297 doentes com diabetes tipo 2, com elevado risco cardiovascular, diabetes de longa duração e glicemia inadequadamente controlada. Neste estudo, ocorreram acontecimentos adjudicados de complicações associadas a retinopatia diabética em mais doentes tratados com semaglutido subcutâneo (3,0%) comparativamente

ao placebo (1,8%). Esta situação foi observada em doentes a receber insulina com retinopatia diabética diagnosticada. A diferença decorrente do tratamento surgiu cedo e persistiu ao longo de todo o estudo.

Nos estudos de fase 3a com a associação insulina icodec/semaglutido, com uma duração de tratamento de 52 semanas, envolvendo 2637 doentes com diabetes mellitus tipo 2 de longa duração, foram notificados acontecimentos adversos relacionados com a retinopatia diabética em 9,3% dos participantes tratados com insulina icodec/semaglutido e em 8,1% dos participantes tratados com comparadores. Em participantes sem retinopatia diabética no início do estudo, foram observados acontecimentos de retinopatia diabética na semana 52 em 5,2% no grupo com insulina icodec/semaglutido e em 3,8% no grupo comparador. A maioria dos acontecimentos foi ligeira ou moderada, sem sinais/sintomas detetados no exame oftalmológico realizado no final do estudo.

Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pode ocorrer lipodistrofia (incluindo lipohipertrofia, lipoatrofia) e amiloidose cutânea no local da injeção e retardar a absorção local da insulina. A troca constante do local de injeção, dentro da respetiva área de injeção, pode ajudar a reduzir ou a prevenir estas reações (ver secção 4.4).

Aumento da frequência cardíaca

Foi observado um aumento da frequência cardíaca com os agonistas do recetor de GLP-1. Na população sem uma exposição anterior ao semaglutido, em dois dos estudos de fase 3a, as alterações médias estimadas na frequência cardíaca com a associação insulina icodec/semaglutido foram de 1,59 bpm vs. -0,12 bpm (insulina icodec/semaglutido vs. insulina icodec), respetivamente, e de 1,11 bpm vs. 0,67 bpm (insulina icodec/semaglutido vs. regime de insulina basal em bólus). O estudo de fase 3a que comparou a associação insulina icodec/semaglutido com o semaglutido demonstrou uma alteração média estimada na frequência cardíaca de -1,11 bpm para insulina icodec/semaglutido e de -0,40 bpm para o semaglutido.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Podem desenvolver-se hipoglicemias e reações adversas gastrointestinais se um doente receber mais Kyinsu do que o necessário.

A hipoglicemia pode desenvolver-se em estádios sequenciais:

- Episódios ligeiros de hipoglicemia podem ser tratados por administração oral de glicose ou outros produtos que contenham açúcar. Assim, recomenda-se que o doente tenha sempre consigo produtos que contenham açúcar.
- Episódios graves de hipoglicemia, em que o doente não consegue tratar de si próprio, podem ser tratados com glucagom administrado por via intramuscular, subcutânea ou intranasal por uma pessoa com experiência, ou com glicose administrada por via intravenosa por um profissional de saúde. A glicose tem de ser administrada por via intravenosa no caso do doente não responder ao glucagom no período de 10 a 15 minutos. Após ter recuperado a consciência, é recomendada a administração oral de hidratos de carbono ao doente, como forma de prevenção de recaídas.

Em caso de reações adversas gastrointestinais, deve ser iniciado o tratamento adequado de acordo com os sinais e sintomas clínicos do doente. Poderá ser necessário um período prolongado de observação e

tratamento para sintomas gastrointestinais, tendo em conta a longa semivida do semaglutido de, aproximadamente, 1 semana.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos utilizados na diabetes, insulinas e análogos para injeção, ação prolongada, código ATC: A10AE57.

Mecanismo de ação

A associação insulina icodec/semaglutido combina duas substâncias ativas com mecanismos de ação complementares para melhorar o controlo glicémico: insulina icodec, um análogo da insulina basal, e semaglutido, um agonista do recetor GLP-1.

Insulina icodec

O efeito lento e contínuo da insulina icodec na diminuição da glicose é impulsionado pela ligação à albumina, bem como pela reduzida ligação ao recetor da insulina e depuração. A semivida prolongada da insulina icodec reflete um depósito de insulina icodec na circulação e no compartimento intersticial, a partir dos quais a insulina icodec é libertada lenta e continuamente, ligando-se especificamente ao recetor de insulina. Quando a insulina icodec se liga ao recetor de insulina humana origina os mesmos efeitos farmacológicos que a insulina humana.

A principal ação da insulina, incluindo a insulina icodec, é regular o metabolismo da glicose. A insulina e os seus análogos reduzem a glicemia ao ativarem recetores de insulina específicos para estimular a captação periférica de glicose, especialmente pelo músculo esquelético e gordura, bem como para inibir a produção hepática de glicose. A insulina inibe também a lipólise e a proteólise e estimula a síntese proteica.

Semaglutido

O semaglutido é um análogo do GLP-1 com uma sequência 94% homóloga à do GLP-1 humano. O semaglutido atua como agonista do recetor de GLP-1 que se liga seletivamente e ativa o recetor de GLP-1, o alvo do GLP-1 nativo.

O GLP-1 é uma hormona fisiológica que tem múltiplas ações na regulação do apetite e da glicose, bem como no sistema cardiovascular. Os efeitos no apetite e na glicose são mediados especificamente pelos recetores do GLP-1 no pâncreas e no cérebro.

O semaglutido reduz a glicemia de uma forma dependente da glicose, estimulando a secreção de insulina e reduzindo a secreção de glucagon quando a glicemia está elevada. O mecanismo de redução da glicemia também envolve um ligeiro atraso no esvaziamento gástrico na fase pós-prandial inicial. Durante a hipoglicemia, o semaglutido diminui a secreção de insulina e não inviabiliza a secreção de glucagon.

O semaglutido reduz o peso corporal e a massa de gordura corporal através da diminuição do aporte energético, mediado pela redução geral do apetite. Além disso, o semaglutido reduz a preferência por alimentos ricos em gordura.

Os recetores do GLP-1 são também expressos no coração, na vasculatura, no sistema imunitário e nos rins. O mecanismo de ação do semaglutido é provavelmente multifatorial. Estudos clínicos indicam efeitos indiretos evidenciados pelo efeito benéfico do semaglutido nos lípidos plasmáticos, na redução da pressão arterial sistólica e na redução da inflamação; no entanto, é provável que também estejam

envolvidos efeitos diretos. Nos estudos em animais, o semaglutido atenua o desenvolvimento de aterosclerose, prevenindo a progressão de placas na aorta e reduzindo a inflamação das placas. Dados clínicos demonstraram que o semaglutido reduziu a albuminúria em doentes com doença renal.

Efeitos farmacodinâmicos

Insulina icodec/semaglutido

O impacto da combinação de insulina icodec e semaglutido na farmacodinâmica da associação insulina icodec/semaglutido não foi estudado num estudo clínico de farmacologia.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia da associação insulina icodec/semaglutido foram avaliadas em três estudos clínicos de fase 3, multinacionais, aleatorizados, controlados por substância ativa e de grupos paralelos. Nos três estudos clínicos (COMBINE 1-3), o objetivo primário foi a avaliação do controlo glicémico medido pela alteração na HbA_{1c} desde o início do estudo até à semana 52. Estes estudos foram realizados com diferentes populações de doentes com diabetes mellitus tipo 2, definidas pelo seu tratamento antidiabético anterior. Os tratamentos comparadores incluíram a administração de insulina icodec uma vez por semana (COMBINE 1), semaglutido subcutâneo 1 mg (COMBINE 2) e um regime basal em bólus composto por insulina glargina 100 unidades/ml e insulina aspártico (COMBINE 3).

Em todos os estudos clínicos de fase 3a, a dose inicial da associação insulina icodec/semaglutido foi de 40 unidades de dose (correspondente a 40 unidades de insulina icodec e 0,114 mg de semaglutido), e as doses foram ajustadas uma vez por semana, com mais ou menos 10 unidades de dose, seguindo um regime de titulação (ver Tabela 2).

Tabela 2 Regime de titulação da associação insulina icodec/semaglutido em COMBINE 1-3

Glicose plasmática em jejum			Ajuste de dose
Valor a utilizar	mmol/l	mg/dl	Unidades de dose
Valor mais baixo da glicose plasmática em jejum	< 4,4	< 80	-10
Média da glicose plasmática em jejum	4,4-7,2	80-130	0
	> 7,2	> 130	+10

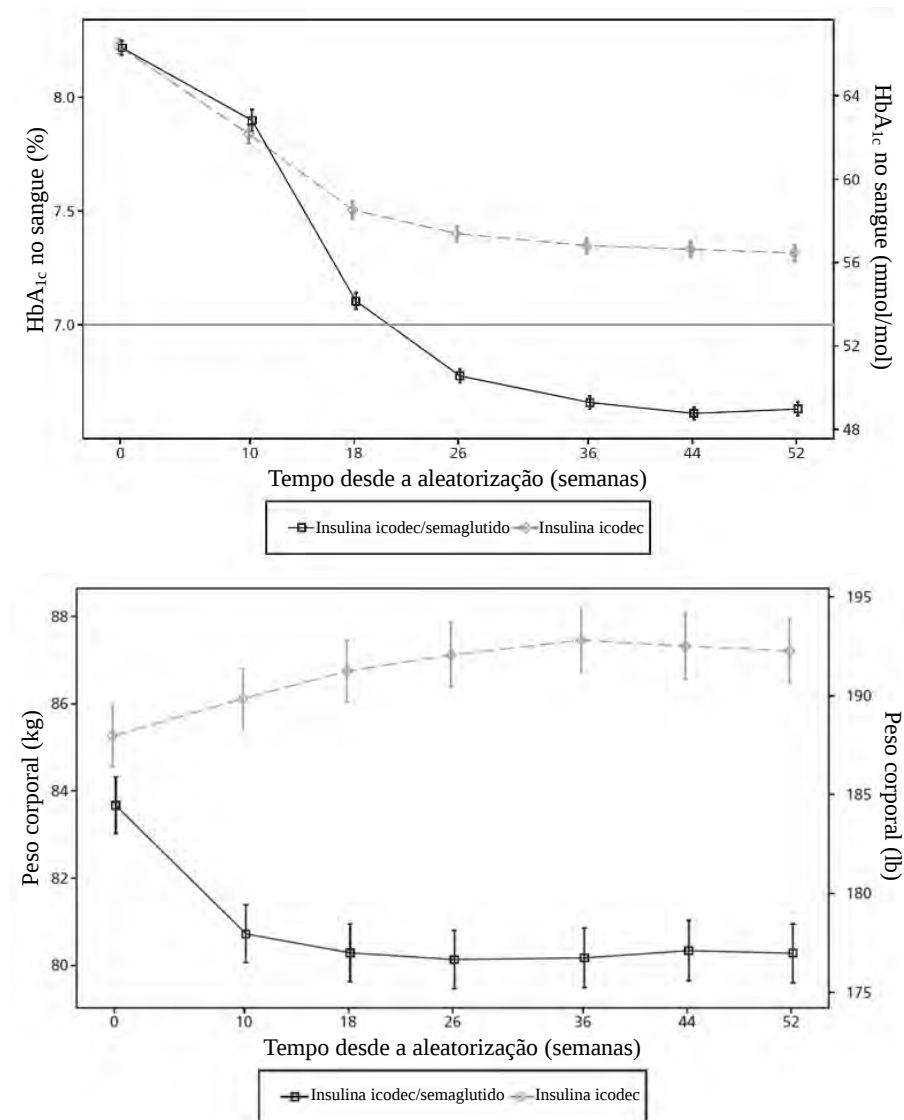
Nos estudos clínicos de fase 3, o ajuste da dose baseou-se na média de três valores da glicose plasmática automonitorizada (SMPG) antes do pequeno-almoço, medidos no dia da titulação e nos dois dias anteriores.

Os estudos clínicos de fase 3 com doentes com diabetes mellitus tipo 2 permitiram a manutenção do tratamento antidiabético não insulínico instituído, com o mesmo nível de dose, exceto para glínidas, sulfonilureias e inibidores da DPP-4, que foram descontinuados.

Transição a partir de insulina basal: insulina icodec/semaglutido comparativamente a insulina icodec basal uma vez por semana (Estudo 4591 - COMBINE 1)

Foi realizado um estudo clínico de 52 semanas, aleatorizado e em regime aberto, em doentes com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada com insulina basal, que foram aleatorizados para insulina icodec/semaglutido ou insulina icodec, todos com (93,6%) ou sem (6,4%) antidiabéticos orais. No início do estudo, os doentes tinham uma duração média de diabetes de 15,34 anos, uma HbA_{1c} média de 8,22% e um IMC médio de 29,90 kg/m².

Os principais resultados do estudo são apresentados na Figura 1 e na Tabela 3.



Média (símbolo) $\pm$ erro padrão da
média (barras de erro).

Figura 1 Variação média da HbA_{1c} por semana de tratamento (em cima) e do peso corporal por semana de tratamento (em baixo) – COMBINE 1

Tabela 3 Resultados do estudo clínico em regime aberto (52 semanas), comparando a associação insulina icodec/semaglutido uma vez por semana com insulina icodec uma vez por semana, em participantes com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada com insulina basal diária – COMBINE 1

	Insulina icodec/semaglutido	Insulina icodec
N (Conjunto completo de análise)	646	645
HbA_{1c} (%)		
Início do estudo (média)	8,22	8,22
Fim do estudo*	6,67	7,33
Variação desde o início do estudo na semana 52*	-1,55	-0,89
Diferença estimada [IC 95%]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	

	Insulina icodec/semaglutido	Insulina icodec
Doentes (%) que alcançaram os objetivos de HbA _{1c}		
< 7% sem hipoglicemia de nível 2 ou 3 e sem aumento do peso corporal	55,7	10,2
Razão de probabilidade estimada [IC 95%]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	
Glicose plasmática em jejum (GPJ) (mmol/l)		
Fim do estudo*	6,92	7,06
Variação desde o início do estudo na semana 52*	-1,68	-1,54
Diferença estimada [IC 95%]	-0,14 [-0,38; 0,10] ^b	
Tempo no intervalo 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Semanas 48-52*	73,3	61,8
Diferença estimada [IC 95%]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Peso corporal (kg)		
Início do estudo (média)	83,67	85,26
Variação desde o início do estudo na semana 52*	-3,70	1,89
Diferença estimada [IC 95%]	-5,59 [-6,14; -5,04] ^a	
Taxas de episódios hipoglicémicos por PYE*		
Nível 2 ou nível 3 (% de doentes*)	7,1	20,8
Taxa de hipoglicemia	0,153	0,68
Razão de taxa estimada [IC 95%]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Dose de insulina basal semanal (U)		
Semanas 50-52 (média)*	182	355
Diferença estimada [IC 95%]	-172 [-190; -155] ^b	

PYE = Doentes-ano de exposição.

*Média de mínimos quadrados (LS).

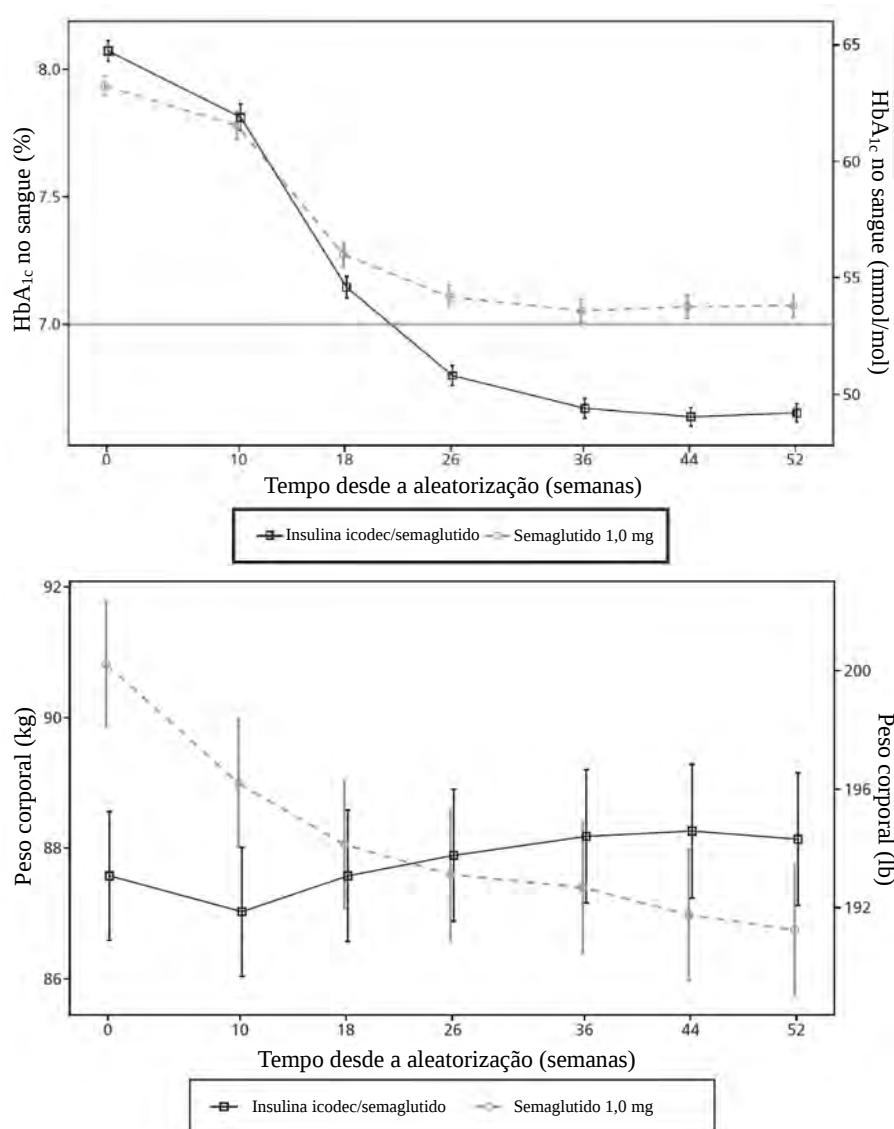
^a Controlado para multiplicidade.

^b Não controlado para multiplicidade.

^c 11,5% corresponde a, aproximadamente, mais 166 minutos por dia, dentro do intervalo.

Transição a partir de agonistas do recetor de GLP-1: insulina icodec/semaglutido comparativamente a agonistas do recetor de GLP-1 (Estudo 4592 - COMBINE 2)

Num estudo clínico aleatorizado e em regime aberto de 52 semanas, a segurança e a eficácia da associação insulina icodec/semaglutido foram comparadas com semaglutido uma vez por semana em doentes com diabetes mellitus tipo 2 que tinham um controlo glicémico inadequado com um agonista do recetor de GLP-1. O estudo avaliou a eficácia de ambos os tratamentos com (95,6%) ou sem (4,4%) antidiabéticos orais. No início do estudo, os doentes tinham uma duração média de diabetes de 12,64 anos, uma HbA_{1c} média de 8,0% e um IMC médio de 31,11 kg/m².



Média (símbolo) $\pm$ erro padrão da média (barras de erro).

Figura 2 Variação média da HbA_{1c} por semana de tratamento (em cima) e do peso corporal por semana de tratamento (em baixo) – COMBINE 2

Tabela 4 Resultados do estudo clínico em regime aberto (52 semanas), comparando a associação insulina icodec/semaglutido uma vez por semana com semaglutido uma vez por semana, em participantes com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada com um agonista do recetor de GLP-1 – COMBINE 2

	Insulina icodec/semaglutido	Semaglutido 1 mg
N (Conjunto completo de análise)	342	341
HbA _{1c} (%)		
Início do estudo (média)	8,07	7,93
Fim do estudo*	6,65	7,10
Variação desde o início do estudo na semana 52*	-1,35	-0,90
Diferença estimada [IC 95%]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Doentes (%) que alcançaram os objetivos de HbA _{1c}		
< 7% sem hipoglicemia de nível 2 ou 3 e sem aumento do peso corporal na semana 52*	30,2	40,5

	Insulina icodec/semaglutido	Semaglutido 1 mg
Razão de probabilidade estimada [IC 95%]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	
Glicose plasmática em jejum (GPJ) (mmol/l)		
Fim do estudo*	6,98	8,05
Variação desde o início do estudo*	-2,48	-1,41
Diferença estimada [IC 95%]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Peso corporal (kg)		
Início do estudo (média)	87,58	90,82
Variação desde o início do estudo na semana 52*	0,84	-3,70
Diferença estimada [IC 95%]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
Taxas de episódios hipoglicémicos por PYE*		
Nível 2 ou nível 3 (% de doentes*)	3,5	3,8
Taxa de hipoglicemia	0,0399	0,0334
Razão de taxa estimada [IC 95%]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

PYE = Doentes-ano de exposição.

* Média de mínimos quadrados (LS).

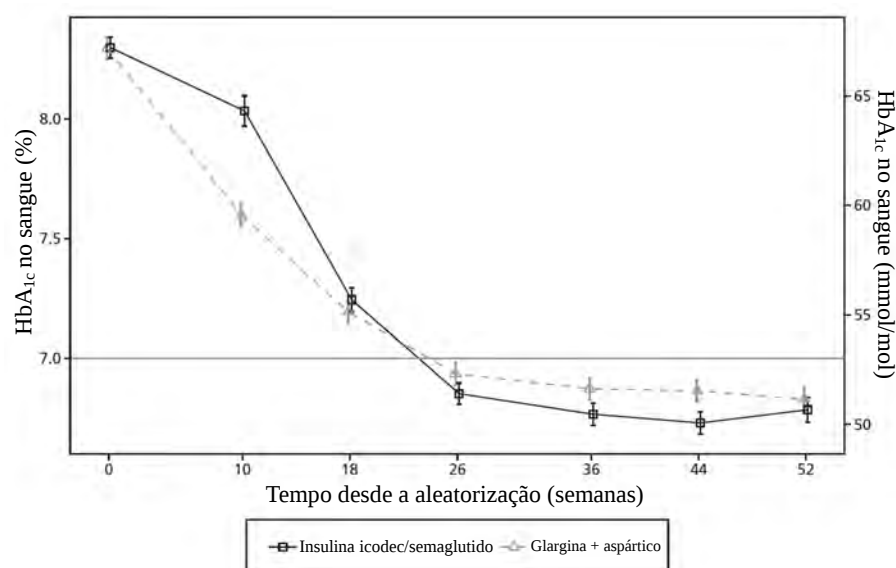
^a Controlado para multiplicidade.

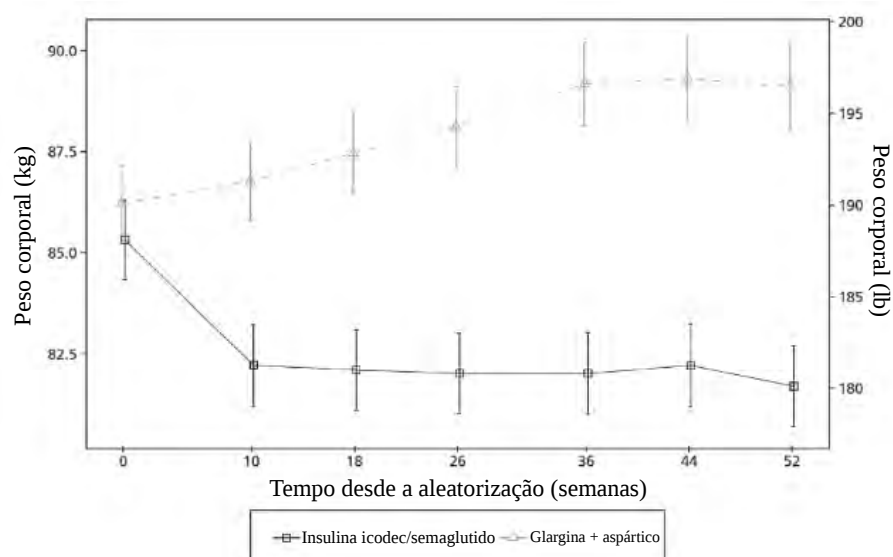
^b Não controlado para multiplicidade.

Transição a partir de um regime de insulina, incluindo insulina basal: insulina icodec/semaglutido comparativamente a um regime basal em b́olus (Estudo 4593 - COMBINE 3)

Foi realizado um estudo cĺnico de 52 semanas, aleatorizado e em regime aberto, em doentes com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada com insulina basal, que foram aleatorizados para insulina icodec/semaglutido ou regime de insulina basal em b́olus, todos com (95,3%) ou sem (4,7%) antidiab́ticos orais. O regime de insulina basal em b́olus consistiu na insulina basal díria (insulina glargina 100 unidades/ml) em combinaḉo com b́olus de insulina (insulina aspártico). No ińcio do estudo, os doentes tinham uma duraḉo ḿdia de diabetes de 14,42 anos, uma HbA_{1c} ḿdia de 8,30% e um IMC ḿdio de 30,39 kg/m².

Os principais resultados do estudo s³o apresentados na Figura 3 e na Tabela 5.





Média (símbolo) $\pm$ erro padrão da média (barras de erro).

Figura 3 Variação média da HbA_{1c} por semana de tratamento (em cima) e do peso corporal por semana de tratamento (em baixo) – COMBINE 3

Tabela 5 Resultados do estudo clínico em regime aberto (52 semanas), comparando a associação insulina icodec/semaglutido uma vez por semana com insulina glargina diária combinada com insulina aspártico, em participantes com diabetes mellitus tipo 2 insuficientemente controlada com insulina basal diária – COMBINE 3

Com insulina basal diária – COMBINE 3		
	Insulina icodec/semaglutido	Regime de insulina basal em bólus
N (Conjunto completo de análise)	340	339
HbA _{1c} (%)		
Início do estudo (média)	8,30	8,29
Fim do estudo*	6,83	6,89
Variação desde o início do estudo na semana 52*	-1,47	-1,40
Diferença estimada [IC 95%]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
Doentes (%) que alcançaram os objetivos de HbA _{1c}		
< 7% sem hipoglicemia de nível 2 ou 3 e sem aumento do peso corporal*	50,1	5,95
Razão de probabilidade estimada [IC 95%]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	
Glicose plasmática em jejum (GPJ) (mmol/l)		
Fim do estudo*	7,12	7,10
Variação desde o início do estudo na semana 52*	-1,56	-1,58
Diferença estimada [IC 95%]	0,02 [-0,34; 0,38] ^c	
Tempo no intervalo 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Semanas 48-52*	68,6	66,4
Diferença estimada [IC 95%]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{c, d}	
Peso corporal (kg)		
Início do estudo (média)	85,32	86,22
Variação desde o início do estudo na semana 52*	-3,56	3,16
Diferença estimada [IC 95%]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^b	
Taxas de episódios hipoglicémicos por PYE*		

	Insulina icodec/semaglutido	Regime de insulina basal em bólus
Nível 2 ou nível 3 (% de doentes*)	10,0	58,5
Taxa de hipoglicemia	0,257	2,18
Razão de taxa estimada [IC 95%]	0,12 [0,08; 0,17] ^b	
Dose semanal de insulina (total) (U)		
Semanas 50-52 (média)*	196	466 ^e
Diferença estimada [IC 95%]	-270 [-303; -236] ^b	

PYE = Doentes-ano de exposição.

* Média de mínimos quadrados (LS).

^a Controlado para multiplicidade. A margem de não inferioridade foi de 0,3% pontos.

^b Controlado para multiplicidade.

^c Não controlado para multiplicidade.

^d 2,21% corresponde a, aproximadamente, mais 31 minutos por dia, dentro do intervalo.

^e A dose total semanal de insulina para o comparador incluiu insulina basal e insulina em bólus.

Resultados cardiovasculares no programa SUSTAIN (semaglutido)

Não foram realizados estudos clínicos de resultados cardiovasculares com insulina icodec/semaglutido. O efeito do semaglutido, um monocomponente da associação insulina icodec/semaglutido, em acontecimentos cardiovasculares em adultos com diabetes mellitus tipo 2 que tinham doença cardiovascular (CV) estabelecida ou estavam em risco de doença CV, foi avaliado no estudo SUSTAIN 6 (estudo de resultados cardiovasculares com semaglutido subcutâneo uma vez por semana).

O estudo SUSTAIN 6 foi um estudo em dupla ocultação, controlado por placebo, de 104 semanas com 3297 doentes com diabetes mellitus tipo 2 com elevado risco cardiovascular. Estes doentes foram aleatorizados para receberem 0,5 mg de semaglutido subcutâneo uma vez por semana, 1 mg de semaglutido subcutâneo uma vez por semana ou placebo correspondente, adicionados ao tratamento padrão, sendo posteriormente seguidos durante 2 anos.

A população do estudo foi distribuída por idade: 1598 doentes (48,5%) com idade ≥ 65 anos, 321 (9,7%) com idade ≥ 75 anos e 20 (0,6%) com idade ≥ 85 anos. Havia 2358 doentes com função renal normal ou com compromisso renal ligeiro, 832 com compromisso renal moderado e 107 com compromisso renal grave ou em fase terminal. Havia 61% do sexo masculino, a idade média foi de 65 anos e o IMC médio foi de 33 kg/m². A duração média de diabetes era de 13,9 anos.

O *endpoint* primário foi o tempo desde a aleatorização até à primeira ocorrência de um acontecimento cardiovascular adverso grave (MACE): morte cardiovascular, enfarte do miocárdio não fatal ou acidente vascular cerebral não fatal (Figura 4).

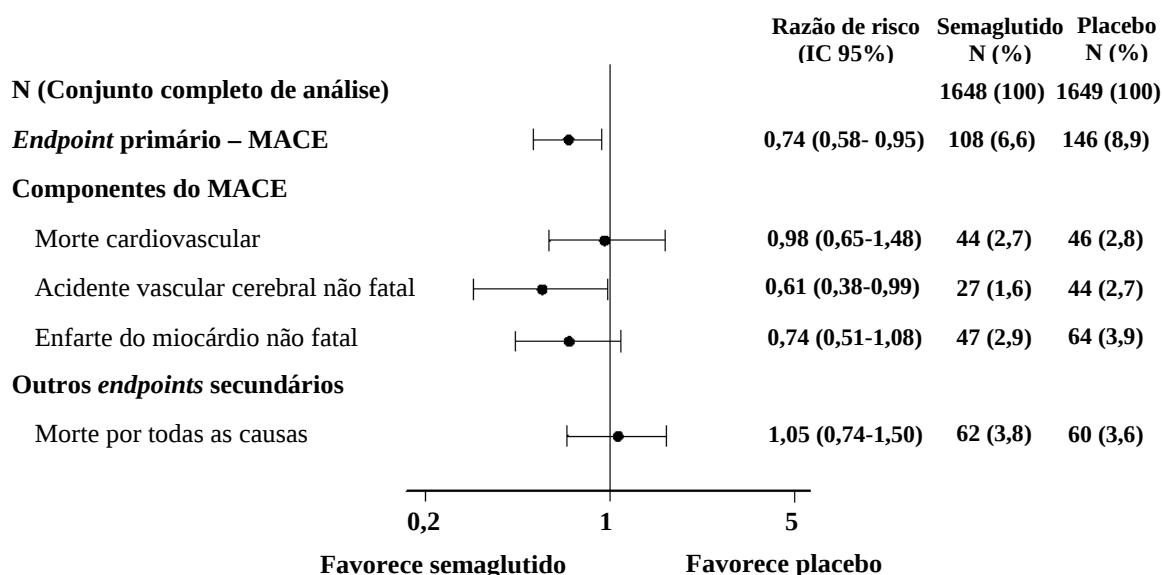


Figura 4 Gráfico de Floresta: análises do tempo decorrido até à primeira ocorrência do resultado composto, os seus componentes e morte por todas as causas (SUSTAIN 6)

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com insulina icodec/semaglutido em todos os subgrupos da população pediátrica para a diabetes mellitus tipo 2 (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Imunogenicidade

Em doentes com diabetes mellitus tipo 2, o tratamento com insulina icodec/semaglutido induziu o desenvolvimento de anticorpos antifármaco (ADA) contra a insulina icodec e o semaglutido subcutâneos. Em doentes sem tratamento anterior com insulina, 68,2% desenvolveram anticorpos anti-insulina icodec (COMBINE 2). Em doentes tratados anteriormente com insulina, 72,5% desenvolveram anticorpos anti-insulina icodec (COMBINE 1). A maioria dos doentes positivos para anticorpos anti-insulina icodec também tiveram reação cruzada com a insulina humana. Os títulos de ADA atingiram um pico precoce após 6 a 10 semanas de tratamento e diminuíram posteriormente.

Os anticorpos de insulina icodec não pareceram estar associados a um aumento do risco de reações no local de injeção, hipersensibilidade ou episódios hipoglicémicos. Devido ao número limitado de casos, não foi possível tirar conclusões definitivas relativamente à correlação entre a variação nos títulos de anticorpos desde o início do estudo e os parâmetros de eficácia. No entanto, os resultados de imunogenicidade de 26 semanas no programa de desenvolvimento clínico de insulina icodec não indicaram qualquer correlação entre a variação nos anticorpos de insulina icodec e os parâmetros de eficácia.

O desenvolvimento de anticorpos anti-semaglutido durante o tratamento com insulina icodec/semaglutido ocorreu com pouca frequência, uma vez que apenas 1,4% desenvolveram anticorpos anti-semaglutido, na sua maioria de natureza transitória. O número de casos foi demasiado baixo para permitir avaliações adequadas de associações com os parâmetros de eficácia e segurança. No programa de desenvolvimento clínico do semaglutido subcutâneo, não foi identificado qualquer efeito na exposição ao semaglutido, na HbA_{1c} ou no perfil de segurança do semaglutido, e não foi evidente qualquer associação com reações adversas relacionadas com a imunogenicidade.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O seguinte reflete as propriedades farmacocinéticas da associação insulina icodec/semaglutido, a menos que seja indicado que os dados apresentados são da administração de insulina icodec ou de semaglutido isoladamente.

O perfil farmacocinético da associação insulina icodec/semaglutido é consistente com a administração uma vez por semana, e a concentração clínica no estado estacionário de insulina icodec e semaglutido é alcançada após 3 a 4 semanas de administração semanal.

O efeito de ADA não é considerado clinicamente relevante para a farmacocinética de semaglutido ou insulina icodec.

Absorção

Em estudos de farmacologia clínica, a exposição total (biodisponibilidade relativa) da insulina icodec e do semaglutido não foi afetada de forma clinicamente relevante quando administrada como insulina icodec/semaglutido, em comparação com a administração separada de insulina icodec e semaglutido.

Não foram observadas diferenças clinicamente relevantes na concentração máxima estimada e no tempo até à concentração máxima de insulina icodec após a administração de insulina icodec/semaglutido e administração separada de insulina icodec.

A concentração máxima de semaglutido foi superior (até 2 vezes após uma dose única e estimada até 1,5 vezes no estado estacionário) e o tempo até à concentração máxima ocorreu mais cedo após a administração de insulina icodec/semaglutido, em comparação com a administração separada de semaglutido.

Distribuição

A insulina icodec e o semaglutido ligam-se extensivamente às proteínas plasmáticas (> 99% para ambos).

Biotransformação

A degradação da insulina icodec é semelhante à da insulina humana; todos os metabolitos formados são inativos.

O semaglutido é extensamente metabolizado através da clivagem proteolítica da cadeia principal do péptido e da beta-oxidação sequencial da cadeia lateral de ácidos gordos. Prevê-se que a enzima endopeptidase neutra (NEP) esteja envolvida no metabolismo do semaglutido.

Eliminação

A insulina icodec e o semaglutido têm uma semivida de eliminação de, aproximadamente, 1 semana após a administração subcutânea.

Num estudo clínico com uma única dose subcutânea de semaglutido marcado radioativamente, verificou-se que as principais vias de excreção de material relacionado com semaglutido foram a urina e as fezes; aproximadamente 2/3 do material relacionado com semaglutido foi excretado na urina e aproximadamente 1/3 nas fezes. Aproximadamente 3% da dose foi excretada como semaglutido intacto através da urina. Em doentes com diabetes tipo 2, a depuração do semaglutido foi de, aproximadamente, 0,05 l/h. Com uma semivida de eliminação de, aproximadamente, 1 semana, o semaglutido estará presente na circulação durante cerca de 5 semanas após a última dose.

Linearidade/não linearidade

A exposição à insulina icodec aumenta proporcionalmente com a dose de insulina icodec/semaglutido dentro do intervalo de dose estudado (40-350 U). A exposição ao semaglutido aumenta aproximadamente de forma proporcional com a dose de insulina icodec/semaglutido dentro do intervalo de dose estudado (0,1-1 mg).

Populações especiais

Idade, sexo e origem étnica

A idade (22-87 anos), sexo, raça (branca, negra ou afro-americana, chinesa, japonesa e outra asiática) e etnia (hispânica ou latina, não hispânica ou não latina) não tiveram qualquer efeito clinicamente relevante na farmacocinética da insulina icodec/semaglutido com base nos resultados de uma análise farmacocinética da população.

Compromisso renal

No geral, com base na análise farmacocinética da população, as propriedades farmacocinéticas da insulina icodec e do semaglutido após a administração de insulina icodec/semaglutido são preservadas e não existe diferença clinicamente relevante entre participantes com função renal normal e doentes com compromisso renal, embora a experiência em doentes com doença renal terminal seja limitada.

Insulina icodec

Não existe diferença na farmacocinética da insulina icodec entre participantes saudáveis e doentes com compromisso renal.

Semaglutido

O compromisso renal não impacta a farmacocinética do semaglutido de forma clinicamente relevante. Esta situação foi verificada com uma dose única de 0,5 mg de semaglutido subcutâneo em doentes com diferentes graus de compromisso renal (ligeiro, moderado, grave ou doentes em diálise), em comparação com participantes com função renal normal. A mesma situação foi também verificada em participantes com diabetes mellitus tipo 2 e com compromisso renal com base nos dados de estudos clínicos de fase 3a, embora a experiência em doentes com doença renal terminal tenha sido limitada.

Compromisso hepático

Insulina icodec

Não existe diferença na farmacocinética da insulina icodec entre participantes saudáveis e doentes com compromisso hepático.

Semaglutido

O compromisso hepático não tem qualquer impacto na exposição ao semaglutido. A farmacocinética do semaglutido foi avaliada em doentes com diferentes graus de compromisso hepático (ligeiro, moderado, grave), em comparação com participantes com função hepática normal num estudo clínico com uma dose única de 0,5 mg de semaglutido subcutâneo.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos sobre a associação insulina icodec/semaglutido não revelam riscos especiais de segurança para o ser humano, segundo estudos de toxicidade de dose repetida.

Insulina icodec

Os dados não clínicos sobre o monocomponente insulina icodec não revelam riscos especiais de segurança para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida e toxicidade reprodutiva. A razão de mitogenicidade em relação ao potencial metabólico da insulina icodec é comparável à da insulina humana.

Semaglutido

Os dados não clínicos sobre o monocomponente semaglutido não revelam riscos especiais de segurança para o ser humano, segundo estudos de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida ou genotoxicidade.

Os tumores não mortais das células C da tireoide observados em roedores são um efeito de classe para os agonistas do recetor de GLP-1. Em estudos de carcinogenicidade de 2 anos em ratos e ratinhos, o semaglutido causou tumores das células C da tireoide em exposições clinicamente relevantes. Não foram observados quaisquer outros tumores relacionados com o tratamento. Os tumores das células C dos roedores são causados por um mecanismo específico e não genotóxico mediado pelo recetor de GLP-1, ao qual os roedores são particularmente sensíveis. A importância para o ser humano é considerada baixa, mas não pode ser completamente excluída.

Em estudos de fertilidade em ratos, o semaglutido não afetou o acasalamento nem a fertilidade masculina. Nos ratos fêmea, observou-se um aumento na duração do ciclo estral e uma pequena redução nos corpos lúteos (ovulações) em doses associadas à perda de peso corporal materno.

Em estudos de desenvolvimento embrio-fetal em ratos, o semaglutido causou embriotoxicidade abaixo das exposições clinicamente relevantes. O semaglutido causou reduções acentuadas no peso corporal materno e reduções na sobrevivência e crescimento embrionário. Nos fetos, foram observadas importantes malformações esqueléticas e viscerais, incluindo efeitos nos ossos longos, costelas, vértebras, cauda, vasos sanguíneos e ventrículos cerebrais. As avaliações mecanicistas indicaram que a embriotoxicidade envolveu um compromisso mediado pelo recetor de GLP-1 do fornecimento de nutrientes ao embrião através do saco vitelino do rato. Devido às diferenças de espécie no que toca à anatomia e função do saco vitelino e devido à falta de expressão do recetor de GLP-1 no saco vitelino dos primatas não humanos, considera-se improvável que este mecanismo seja relevante para o ser humano. Contudo, um efeito direto do semaglutido sobre o feto não pode ser excluído.

Em estudos de toxicidade no desenvolvimento em coelhos e macacos cinomolgos, observou-se um aumento de perdas gestacionais e um ligeiro aumento na incidência de malformações fetais em exposições clinicamente relevantes. Os dados coincidiram com uma perda acentuada de peso corporal materno de até 16%. Não se sabe se estes efeitos estão relacionados com a diminuição do consumo de alimento materno como efeito direto do GLP-1.

O crescimento e desenvolvimento pós-natal foram avaliados em macacos cinomolgos. Os bebés eram ligeiramente mais pequenos no parto, mas recuperaram durante o período de aleitamento.

Em ratos jovens, o semaglutido causou um atraso na maturação sexual, tanto nos machos como nas fêmeas. Estes atrasos não tiveram impacto na fertilidade e na capacidade reprodutiva de ambos os sexos, nem na capacidade das fêmeas de manter a gravidez.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Acetato de zinco
Glicerol (E 422)
Fenol
Metacresol
Cloreto de sódio
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH) (E 524)
Ácido clorídrico (para ajuste do pH) (E 507)
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos.

Kyinsu não pode ser adicionado a fluidos de perfusão.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Prazo de validade após a primeira abertura da caneta

Após a primeira abertura ou quando transportado como sobresselente, este medicamento pode ser conservado durante um máximo de:

- 6 semanas (Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml solução injetável em caneta pré-cheia (0,43 ml)).
- 8 semanas (Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml solução injetável em caneta pré-cheia (1,5 ml e 1 ml)).

Conservar a temperatura inferior a 30 °C.

Pode ser conservado no frigorífico (2 °C–8 °C).

Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz.

6.4 Precauções especiais de conservação

Antes da primeira abertura

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C).

Não congelar. Manter afastado do elemento de refrigeração.

Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz.

Após a primeira abertura ou quando transportado como sobresselente

Para informação sobre as condições de conservação do medicamento após a primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

0,43 ml, 1 ml ou 1,5 ml de solução num cartucho (vidro Tipo I) com um êmbolo (clorobutilo) e uma membrana de borracha laminada (bromobutilo), contida numa caneta pré-cheia multidoses descartável de polipropileno, polioximetileno, policarbonato-acrilonitrilo butadieno estireno e acrilonitrilo butadieno estireno.

A caneta pré-cheia foi concebida para ser utilizada com agulhas descartáveis de 30G, 31G e 32G, até 8 mm de comprimento.

O corpo da caneta é verde e o rótulo da caneta é cor-de-rosa, com uma caixa de cor azul a realçar a dosagem da formulação. A embalagem exterior é cor-de-rosa com a dosagem da formulação indicada numa caixa de cor azul.

Tamanho das embalagens

Caneta pré-cheia de Kyinsu contendo 300 unidades de insulina icodec e 0,86 mg de semaglutido em 0,43 ml de solução

- 1 caneta pré-cheia sem agulhas.
- 1 caneta pré-cheia com 6 agulhas NovoFine Plus descartáveis.

Caneta pré-cheia de Kyinsu contendo 700 unidades de insulina icodec e 2 mg de semaglutido em 1 ml de solução

- 1 caneta pré-cheia sem agulhas.
- 1 caneta pré-cheia com 9 agulhas NovoFine Plus descartáveis.

Caneta pré-cheia de Kyinsu contendo 1050 unidades de insulina icodec e 3 mg de semaglutido em 1,5 ml de solução

- 1 caneta pré-cheia sem agulhas.
- 1 caneta pré-cheia com 9 agulhas NovoFine Plus descartáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Este medicamento destina-se exclusivamente a utilização individual.

Kyinsu não pode ser utilizado se a solução não tiver um aspeto límpido e incolor ou quase incolor.

Kyinsu não pode ser utilizado se tiver sido congelado.

É necessário colocar sempre uma agulha nova antes de cada injeção.

As agulhas não podem ser reutilizadas. As agulhas têm de ser descartadas imediatamente após a utilização.

No caso de agulhas entupidas, os doentes têm de seguir as instruções descritas nas instruções de utilização no final do folheto informativo.

Para instruções detalhadas de utilização, ver o final do folheto informativo.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante das substâncias ativas de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

Antes do lançamento, o Titular da AIM deverá fornecer um guia educacional direcionado a todos os doentes que venham a ser tratados com Kyinsu. O guia educacional visa aumentar a consciencialização e descrever os pontos-chave da utilização, com o objetivo de minimizar o risco de erros de medicação devido a trocas acidentais e durante a transição de outros tratamentos injetáveis para a diabetes para Kyinsu uma vez por semana em adultos com diabetes mellitus tipo 2.

O guia educacional contém informações e instruções relacionadas com os seguintes elementos-chave:

Para erros de medicação durante a transição de outros tratamentos injetáveis para a diabetes:

- Instruções que indicam que o ajuste da dose de Kyinsu é diferente de outros tratamentos injetáveis para a diabetes.
- Instruções para cumprir rigorosamente o regime posológico semanal, conforme prescrito pelo profissional de saúde.
- Instruções para verificar quantas unidades de dose foram selecionadas antes de injetar a dose semanal.
- Instruções para utilizar sempre o marcador de doses e o indicador de dose para selecionar a dose. Não contar os cliques da caneta para selecionar a dose.

Para erros de medicação devido a trocas acidentais:

- Instruções para verificar sempre o rótulo do produto antes de cada injeção, de forma a evitar trocas acidentais entre Kyinsu e outros tratamentos injetáveis para a diabetes.

O Titular da AIM deverá acordar o conteúdo final do guia educacional, juntamente com um plano de comunicação, com a Autoridade Nacional Competente em cada Estado-Membro antes da distribuição do guia educacional no Estado-Membro.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml solução injetável em caneta pré-cheia
insulina icodec/semaglutido

2. DESCRIÇÃO DAS SUBSTÂNCIAS ATIVAS

1 ml de solução contém 700 unidades de insulina icodec e 2 mg de semaglutido.

Cada caneta pré-cheia contém 300 unidades de insulina icodec e 0,86 mg de semaglutido em 0,43 ml de solução.

Cada caneta pré-cheia contém 700 unidades de insulina icodec e 2 mg de semaglutido em 1 ml de solução.

Cada caneta pré-cheia contém 1050 unidades de insulina icodec e 3 mg de semaglutido em 1,5 ml de solução.

10 unidades de dose contêm 10 unidades de insulina icodec e 0,029 mg de semaglutido.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Acetato de zinco, glicerol, fenol, metacresol, cloreto de sódio, hidróxido de sódio (para ajuste do pH), ácido clorídrico (para ajuste do pH), água para preparações injetáveis. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável
FlexTouch

1 caneta pré-cheia de 0,43 ml

1 caneta pré-cheia de 0,43 ml com 6 agulhas descartáveis

1 caneta pré-cheia de 1 ml

1 caneta pré-cheia de 1 ml com 9 agulhas descartáveis

1 caneta pré-cheia de 1,5 ml

1 caneta pré-cheia de 1,5 ml com 9 agulhas descartáveis

5. MODO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
via subcutânea

uma vez por semana

A caneta mostra as unidades de dose.
Um incremento equivale a 10 unidades de dose.

Abrir aqui

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Utilizar somente soluções límpidas, incolores ou quase incolores.
Apenas para utilização por uma pessoa.
Utilizar uma agulha nova para cada injeção.
As agulhas não estão incluídas

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL/

Após a primeira abertura: Utilizar no prazo de 6 semanas (caneta pré-cheia de 0,43 ml)

Após a primeira abertura: Utilizar no prazo de 8 semanas (canetas pré-cheias de 1 ml e 1,5 ml)

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2 °C–8 °C).
Não congelar.

Após a primeira abertura:
Conservar a temperatura inferior a 30 °C.
Pode ser conservado no frigorífico (2 °C–8 °C).
Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Descartar a agulha de forma segura após cada injeção.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMEROS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO
--

EU/1/25/1992/001 1 caneta pré-cheia de 0,43 ml sem agulhas
EU/1/25/1992/002 1 caneta pré-cheia de 0,43 ml com 6 agulhas descartáveis
EU/1/25/1992/003 1 caneta pré-cheia de 1 ml sem agulhas
EU/1/25/1992/004 1 caneta pré-cheia de 1 ml com 9 agulhas descartáveis
EU/1/25/1992/005 1 caneta pré-cheia de 1,5 ml sem agulhas
EU/1/25/1992/006 1 caneta pré-cheia de 1,5 ml com 9 agulhas descartáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Kyinsu

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D
--

Código de barras 2D com identificador único incluído

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DA CANETA

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml solução injetável
insulina icodec/semaglutido
FlexTouch
SC

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

via subcutânea
uma vez por semana

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. OUTROS

Novo Nordisk A/S

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml solução injetável em caneta pré-cheia insulina icodec/semaglutido

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto

1. O que é Kyinsu e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Kyinsu
3. Como utilizar Kyinsu
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Kyinsu
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Kyinsu e para que é utilizado

Kyinsu é um medicamento para a diabetes que contém duas substâncias ativas:

- Insulina icodec: uma insulina de substituição que atua da mesma forma que a insulina produzida naturalmente, mas que atua durante mais tempo. Ajuda a controlar a quantidade de açúcar no sangue no seu corpo.
- Semaglutido: uma substância que atua como a hormona do GLP-1 no seu corpo. Reduz o seu nível de açúcar no sangue quando está demasiado elevado.

Kyinsu é utilizado para controlar níveis elevados de açúcar no sangue em adultos com diabetes tipo 2 que não estão controlados com insulina basal ou com um péptido-1 semelhante ao glucagon (GLP-1). Kyinsu é utilizado em conjunto com a dieta, exercício e medicamentos tomados por via oral (pela boca) para tratar a diabetes.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Kyinsu

Não utilize Kyinsu

- se tem alergia à insulina icodec, ao semaglutido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro **antes de utilizar** Kyinsu se:

- tiver diabetes tipo 1 - uma condição em que o seu corpo não produz insulina suficiente.
- tiver cetoacidose diabética - uma complicação da diabetes que causa excesso de ácido no sangue.
- tiver um nível baixo de açúcar no sangue. Tal pode ocorrer quando a sua dose de Kyinsu for demasiado alta, se falhar uma refeição ou se tiver feito qualquer exercício físico enérgico não

planeado - siga os conselhos indicados no final deste folheto em “Nível de açúcar no sangue demasiado baixo (hipoglicemia)”.

- tiver um nível elevado de açúcar no sangue - siga os conselhos indicados no final deste folheto em “Nível de açúcar no sangue demasiado alto (hiperglicemia)”.
- tiver insuficiência cardíaca grave.
- estiver a tomar pioglitazona. Quando a pioglitazona é utilizada em conjunto com insulina é necessário um cuidado especial - ver “Outros medicamentos e Kyinsu” abaixo.
- tiver problemas de visão. As melhorias súbitas no controlo do açúcar no sangue podem levar a um agravamento temporário da retinopatia diabética. Esta doença do olho pode causar perda de visão e cegueira em pessoas com diabetes. Fale com o seu médico se tiver problemas de visão.

Certifique-se de que utiliza o medicamento correto. Verifique sempre o rótulo da caneta antes de cada injeção para evitar trocas acidentais entre Kyinsu e outros medicamentos. Os utilizadores que sejam invisuais ou tenham alterações na visão devem obter ajuda de uma pessoa com boa visão, que tenha formação para utilizar a caneta pré-cheia.

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro **durante o tratamento** com Kyinsu se tiver:

- dor forte e persistente na zona do seu estômago. Isto pode ser um sinal de pâncreas inflamado (pancreatite aguda).
- perda de líquidos do seu corpo (desidratação), por exemplo, em caso de vômitos e diarreia. É importante beber muitos líquidos, especialmente durante as primeiras semanas de tratamento com Kyinsu. Isto é particularmente importante se tiver problemas de rins.
- alterações na pele no local da injeção. O local de injeção deve ser alternado regularmente para ajudar a prevenir alterações no tecido adiposo sob a pele. Tais alterações incluem espessamento ou retração da pele, ou nódulos sob a pele. Kyinsu poderá não funcionar corretamente se injetar numa área com nódulos (ver secção 3 “Como utilizar Kyinsu”). Fale com o seu médico se estiver atualmente a injetar numa área com nódulos antes de começar a injetar numa área diferente. O seu médico poderá aconselhar a verificar mais atentamente o seu nível de açúcar no sangue e poderá ajustar a dose de Kyinsu ou de outros medicamentos para a diabetes.

Transição a partir de outros medicamentos injetáveis para a diabetes

É importante que verifique sempre se está a injetar a dose que lhe foi prescrita quando fizer a transição de outros medicamentos injetáveis para a diabetes, diários ou outros administrados uma vez por semana, para Kyinsu uma vez por semana. Siga sempre a recomendação do seu médico sobre a quantidade de medicamento que deve injetar (ver secção 3). Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas sobre como utilizar Kyinsu.

Entrada de alimentos ou líquidos nos pulmões durante a anestesia

Alguns doentes que tomam medicamentos como o semaglutido (uma das substâncias ativas do Kyinsu) tiveram problemas com a entrada de alimentos ou líquidos do estômago nos pulmões, enquanto estavam sob anestesia geral ou sedação profunda. Informe o seu profissional de saúde de que está a tomar Kyinsu antes de realizar um procedimento que exija anestesia geral ou sedação profunda.

Anticorpos contra Kyinsu

O tratamento com Kyinsu pode fazer com que o corpo produza anticorpos contra a insulina ou a hormona do GLP-1. Esta situação pode, muito raramente, exigir que altere a sua dose de Kyinsu.

Crianças e adolescentes

Não administrar este medicamento a crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade. Não existe experiência com a utilização de Kyinsu neste grupo de idades.

Outros medicamentos e Kyinsu

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se estiver a utilizar, tiver utilizado recentemente ou se vier a utilizar outros medicamentos. Alguns medicamentos afetam o seu nível de açúcar no sangue, o que pode significar que a sua dose de Kyinsu necessita de ser alterada.

Se utiliza **insulina basal ou um tratamento com agonistas do recetor de GLP-1**, converse com o seu médico sobre quando deve parar de tomar a insulina basal e o tratamento com o agonista do recetor de GLP-1 antes de iniciar Kyinsu.

Abaixo encontra-se uma lista dos medicamentos mais comuns que podem afetar o seu tratamento com Kyinsu.

Poderá necessitar de uma dose mais baixa de Kyinsu se tomar:

- outros medicamentos para a diabetes (por via oral ou através de injeções)
- sulfonamidas – para infeções bacterianas
- esteroides anabolizantes (como a testosterona)
- bloqueadores beta – para tensão arterial elevada, doenças do coração ou outras doenças. Estes medicamentos podem fazer com que seja mais difícil reconhecer os sinais de alerta de níveis baixos de açúcar no sangue (ver informação na caixa de texto no final deste folheto em Sinais de alerta de açúcar no sangue demasiado baixo)
- ácido acetilsalicílico e outros medicamentos chamados de “salicilatos” – para a dor e febre ligeira
- inibidores da monoamina oxidase – para a depressão ou doença de Parkinson
- inibidores da enzima de conversão da angiotensina – para certos problemas do coração ou tensão arterial elevada.

Estes medicamentos podem causar a descida dos seus níveis de açúcar no sangue (hipoglicemia) quando os utiliza em combinação com Kyinsu.

Poderá necessitar de uma dose mais alta de Kyinsu se tomar:

- danazol – medicamento que afeta a ovulação
- contraceptivos orais
- hormonas da tiroide – para problemas da tiroide
- hormona do crescimento – para a deficiência da hormona do crescimento
- glicocorticoides (como a cortisona) – para inflamações
- simpaticomiméticos, tais como epinefrina (adrenalina), salbutamol ou terbutalina – para a asma
- tiazidas – para a tensão arterial elevada ou se o seu corpo estiver a reter demasiada água (retenção de líquidos).

Estes medicamentos podem causar a subida dos seus níveis de açúcar no sangue (hiperglicemia) quando os toma em conjunto com Kyinsu.

Varfarina e outros **medicamentos** semelhantes tomados por via oral **para reduzir a coagulação do sangue**. Poderá necessitar de fazer análises frequentes ao sangue para verificar a rapidez com que o seu sangue coagula.

Octreotido e lanreotido – para a acromegalia, uma doença rara que envolve um excesso da hormona do crescimento. Podem aumentar ou diminuir o seu nível de açúcar no sangue.

Pioglitazona – um medicamento para a diabetes administrado por via oral para a diabetes tipo 2. Alguns doentes com diabetes tipo 2 de longa duração, doença do coração ou antecedente de acidente vascular cerebral desenvolveram insuficiência cardíaca, quando tratados com pioglitazona e insulina. Informe imediatamente o seu médico se existirem sinais de insuficiência cardíaca, tais como falta de ar, cansaço, retenção de líquidos, aumento de peso ou inchaço dos tornozelos.

Kyinsu com álcool

O seu nível de açúcar no sangue pode aumentar ou diminuir se beber álcool. É necessário verificar o seu nível de açúcar no sangue com mais frequência do que o habitual quando bebe álcool.

Gravidez e amamentação

Este medicamento não deve ser utilizado durante a gravidez, dado desconhecer-se se prejudica o feto. Por conseguinte, a utilização de um método contraceptivo eficaz é recomendada enquanto tomar este

medicamento. Se pretender engravidar, fale com o seu médico sobre como mudar o seu tratamento, uma vez que deverá deixar de utilizar este medicamento com, pelo menos, 2 meses de antecedência.

Desconhece-se se este medicamento é excretado no leite materno e não se pode excluir um risco para o bebé. Por conseguinte, Kyinsu não é recomendado durante a amamentação. O médico irá decidir se deve interromper o tratamento com este medicamento ou a amamentação.

Condução de veículos e utilização de máquinas

É pouco provável que Kyinsu afete a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas; no entanto, altera os seus níveis de açúcar no sangue. Níveis de açúcar no sangue demasiado baixos ou demasiado altos podem afetar a sua capacidade de conduzir veículos ou de utilizar máquinas. Também podem reduzir a sua capacidade de concentração ou reação, o que pode representar um perigo para si ou para os outros. Peça aconselhamento ao seu médico ou enfermeiro se:

- tiver frequentemente um nível baixo de açúcar no sangue
- não conseguir reconhecer facilmente os sintomas de um nível baixo de açúcar no sangue.

Kyinsu contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Kyinsu

Utilize sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Kyinsu é administrado **uma vez por semana**.

- Injete Kyinsu no mesmo dia da semana. Para ajudá-lo a lembrar-se de injetar este medicamento apenas uma vez por semana, recomenda-se que anote o dia da semana escolhido no calendário.
- Pode utilizar o medicamento a qualquer hora do dia.

Quantidade a injetar

O seu médico irá decidir em conjunto consigo:

- que quantidade de Kyinsu irá precisar em cada semana
- quando deve verificar o seu nível de açúcar no sangue
- quando irá precisar de alterar a sua dose - o seu médico poderá alterar a sua dose com base no seu nível de açúcar no sangue
- se é necessário ajustar o seu tratamento, caso esteja a utilizar outros medicamentos.

A dose semanal máxima recomendada é de 350 unidades de dose.

Como é administrado Kyinsu

Kyinsu é uma caneta pré-cheia que possibilita a marcação de doses.

- Kyinsu é administrado na forma de uma injeção sob a pele (injeção subcutânea). Não injete a solução numa veia ou num músculo.
 - o Os melhores locais para injetar são a parte da frente das suas coxas, a parte superior dos braços ou a sua barriga.
 - o Alterne a área de injeção a cada administração para reduzir o risco de desenvolver nódulos e marcas na pele (ver secções 2 e 4).
 - o Utilize sempre uma agulha nova para cada injeção. A reutilização das agulhas aumenta o risco de agulhas entupidas, o que pode levar a doses incorretas. Descarte a agulha em segurança após cada utilização.
 - o Não utilize uma seringa para retirar a solução da caneta, de forma a evitar erros de dose e potencial sobredosagem.
- Kyinsu é fornecido sob a forma de “unidades de dose”. O marcador de doses na caneta mostra o número de unidades de dose.

- As canetas pré-cheias de Kyinsu podem fornecer as seguintes doses:
 - A caneta pré-cheia de 0,43 ml pode fornecer de 10 a 300 unidades de dose numa injeção, em incrementos de 10 unidades de dose.
 - A caneta pré-cheia de 1 ml pode fornecer de 10 a 350 unidades de dose numa injeção, em incrementos de 10 unidades de dose.
 - A caneta pré-cheia de 1,5 ml pode fornecer de 10 a 350 unidades de dose numa injeção, em incrementos de 10 unidades de dose.
- 10 unidades de dose contêm 10 unidades de insulina icodec e 0,029 mg de semaglutido.

Verifique sempre o rótulo da caneta antes de injetar o seu medicamento para garantir que está a utilizar a caneta correta.

Se for invisível ou tiver dificuldade em ler o marcador de doses na caneta, não deve utilizar esta caneta sem ajuda. Obtenha ajuda junto de uma pessoa com boa visão e com formação para utilizar a caneta pré-cheia.

Antes de utilizar Kyinsu pela primeira vez, o seu médico ou enfermeiro irá mostrar-lhe como deve administrar a injeção.

Leia atentamente as “Instruções de utilização” no verso deste folheto informativo e utilize a caneta conforme descrito.

Não utilize Kyinsu

- em bombas de perfusão de insulina
- se a caneta estiver danificada ou não tiver sido conservada corretamente (ver secção 5)
- se existirem partículas visíveis - a solução deve ser límpida e incolor.

Se tiver problemas de rins ou de fígado

Poderá ser necessário verificar o seu nível de açúcar no sangue com mais frequência. Fale com o seu médico sobre possíveis ajustes na sua dose.

Se utilizar mais Kyinsu do que deveria

O seu nível de açúcar no sangue poderá ficar baixo ou poderá ter náuseas ou vômitos. Se o seu nível de açúcar no sangue ficar baixo, consulte as orientações que se encontram no final deste folheto em “Nível de açúcar no sangue demasiado baixo (hipoglicemia)”.

Caso se tenha esquecido de utilizar Kyinsu

- Se tiverem passado 3 dias ou menos após a data em que deveria ter injetado Kyinsu, injete assim que se lembrar. Depois, injete a sua próxima dose no dia habitual em que faz a injeção.
- Se tiverem passado mais de 3 dias desde a data em que deveria ter injetado Kyinsu, injete assim que se lembrar. Deverá injetar a sua próxima dose de Kyinsu uma semana após ter injetado a dose esquecida. Se desejar voltar ao seu dia habitual de injeção, poderá fazê-lo, com o consentimento do seu médico, prolongando o tempo entre as suas doses seguintes.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de utilizar Kyinsu

Não pare de utilizar Kyinsu sem o consentimento do seu médico. Se parar de utilizar Kyinsu, os seus níveis de açúcar no sangue poderão aumentar (hiperglicemia) e poderá desenvolver cetoacidose. Consulte as orientações que se encontram no final deste folheto informativo em “Nível de açúcar no sangue demasiado alto (hiperglicemia)”.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Efeitos indesejáveis graves

- **nível de açúcar no sangue demasiado baixo (hipoglicemia)** - muito frequente (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas)
 - Um baixo nível de açúcar no sangue pode ser muito grave.
 - Se o seu nível de açúcar no sangue baixar demasiado, pode desmaiar.
 - Um nível baixo de açúcar no sangue grave pode causar lesões cerebrais e pode colocar a sua vida em perigo.

Tente aumentar imediatamente o seu nível de açúcar no sangue se tiver sinais de baixo açúcar no sangue (consulte a secção em “Nível de açúcar no sangue demasiado baixo (hipoglicemia)” no final deste folheto informativo).
- **lesões na retina dos olhos (complicações da retinopatia diabética), que podem causar problemas de visão** - frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)
Informe o seu médico se tiver problemas nos olhos, tais como alterações na visão, durante o tratamento com este medicamento.
- **alterações na pele onde a injeção é administrada (lipodistrofia, amiloidose cutânea)** - raras (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)
Se injetar este medicamento no mesmo local com demasiada frequência:
 - a pele pode encolher ou engrossar
 - podem também surgir nódulos sob a pele causados pela acumulação de uma proteína chamada amiloide.

Este medicamento pode não funcionar corretamente se o injetar numa área com nódulos, encolhida ou engrossada. Alterne o local de injeção a cada administração para ajudar a prevenir estas alterações na pele.
- **reações alérgicas graves (reações anafiláticas)** - raras (podem afetar até 1 em 1000 pessoas)
Tem de obter ajuda médica imediatamente e informar o seu médico, assim que possível, se sentir sintomas como problemas respiratórios, inchaço da cara, dos lábios, da língua e/ou da garganta com dificuldade em engolir e batimento rápido do coração.

Outros efeitos indesejáveis

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- sensação de má disposição (náuseas)
- diarreia

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- reações de hipersensibilidade, como erupção na pele ou comichão
- diminuição do apetite
- dor de cabeça
- tonturas
- batimento rápido do coração
- vômitos
- dor de barriga (abdominal)
- inchaço (distensão) da barriga
- prisão de ventre
- indigestão (dispepsia)
- estômago inflamado (gastrite)
- refluxo ou azia (“doença do refluxo gastroesofágico”)
- arrotos
- gases (flatulência)
- cansaço

- aumento de enzimas pancreáticas

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas)

- mudança no sabor dos alimentos e das bebidas (disgeusia)
- inflamação do pâncreas (pancreatite aguda)
- um atraso no esvaziamento do estômago
- pedras na vesícula (colelitíase)
- reações no local da injeção
- inchaço devido à retenção de líquidos, especialmente dos tornozelos e pés (edema periférico)

Desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- obstrução do intestino (intestinal)
- inchaço da cara, dos lábios, da língua e/ou da garganta com dificuldade em engolir (angioedema)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Kyinsu

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da caneta e na embalagem exterior após 'VAL'. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Antes da primeira abertura

Conservar no frigorífico (2 °C - 8 °C).

Não congelar. Manter afastado do gerador de frio.

Manter a tampa da caneta colocada para proteger da luz.

Após a primeira abertura ou quando transportado como sobresselente

Pode manter a caneta pré-cheia de Kyinsu à temperatura ambiente (abaixo de 30 °C) ou no frigorífico (2 °C - 8 °C) até:

- 6 semanas (caneta pré-cheia de 0,43 ml)
ou
- 8 semanas (canetas pré-cheias de 1 ml e 1,5 ml).

Não utilize este medicamento se verificar que a solução não está transparente e incolor ou quase incolor.

Não utilize este medicamento se tiver sido congelado.

Mantenha sempre a tampa da caneta colocada quando não estiver a utilizá-la para proteger da luz.

Este medicamento destina-se exclusivamente a utilização individual.

É necessário colocar sempre uma agulha nova antes de cada injeção.

As agulhas não podem ser reutilizadas. As agulhas têm de ser descartadas imediatamente após a utilização.

No caso de agulhas entupidas, tem de seguir as instruções descritas nas instruções de utilização no final deste folheto informativo.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Kyinsu

- As substâncias ativas são a insulina icodec e o semaglutido. Cada ml de solução contém 700 unidades de insulina icodec e 2 mg de semaglutido.
 - Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml (0,43 ml) contém 300 unidades de insulina icodec e 0,86 mg de semaglutido.
 - Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml (1 ml) contém 700 unidades de insulina icodec e 2 mg de semaglutido.
 - Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml (1,5 ml) contém 1050 unidades de insulina icodec e 3 mg de semaglutido.
- Os outros componentes são acetato de zinco, glicerol (E 422), fenol, metacresol, cloreto de sódio, hidróxido de sódio (para ajuste do pH) (E 524), ácido clorídrico (para ajuste do pH) (E 507) e água para preparações injetáveis (ver secção 2 “Kyinsu contém sódio”).

Qual o aspeto de Kyinsu e conteúdo da embalagem

Kyinsu apresenta-se como uma solução injetável transparente e incolor ou quase incolor numa caneta pré-cheia.

A caneta pré-cheia foi concebida para ser utilizada com agulhas descartáveis de 30G, 31G e 32G, até 8 mm de comprimento.

A embalagem exterior é cor-de-rosa com a dosagem da formulação indicada numa caixa de cor azul. O corpo da caneta é verde, o rótulo da caneta é cor-de-rosa, com uma caixa de cor azul a realçar a dosagem da formulação.

Tamanho das embalagens

- Embalagem de 1 caneta pré-cheia de 0,43 ml (sem agulhas).
- Embalagem de 1 caneta pré-cheia de 0,43 ml (com 6 agulhas NovoFine Plus descartáveis).
- Embalagem de 1 caneta pré-cheia de 1 ml (sem agulhas).
- Embalagem de 1 caneta pré-cheia de 1 ml (com 9 agulhas NovoFine Plus descartáveis).
- Embalagem de 1 caneta pré-cheia de 1,5 ml (sem agulhas).
- Embalagem de 1 caneta pré-cheia de 1,5 ml (com 9 agulhas NovoFine Plus descartáveis).

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsvaerd
Dinamarca

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

HIPOGLICEMIA E HIPERGLICEMIA

Efeitos gerais do tratamento da diabetes

Nível de açúcar no sangue demasiado baixo (hipoglicemia)

Isto pode acontecer se:

- beber bebidas alcoólicas
- utilizar demasiado Kyinsu
- praticar mais exercício físico do que o habitual
- comer muito pouco ou saltar uma refeição.

Sinais de alerta de um nível de açúcar no sangue demasiado baixo - estes sinais podem surgir rapidamente:

- dor de cabeça
- batimento cardíaco acelerado
- sensação de má disposição ou de muita fome
- suores frios ou pele pálida fria
- alterações temporárias na sua visão
- tremores ou sensação de nervosismo ou inquietação
- sensação invulgar de cansaço, fraqueza e sonolência
- fala arrastada, sensação de confusão, dificuldade de concentração.

O que fazer se tiver um nível de açúcar no sangue demasiado baixo:

- Coma alguns rebuçados ou outros alimentos muito açucarados, tais como doces, bolachas ou sumos de fruta (transporte sempre consigo alguns rebuçados ou alimentos muito açucarados, para estar prevenido).
- Se possível, meça o seu nível de açúcar no sangue e descanse. Poderá ter de medir o seu nível de açúcar no sangue mais do que uma vez. Isto é porque a melhoria no seu nível de açúcar no sangue poderá não ocorrer imediatamente.
- Depois, aguarde até que os sinais de nível de açúcar no sangue demasiado baixo desapareçam ou até que o seu nível de açúcar no sangue estabilize. Em seguida, continue o seu tratamento como habitualmente.

O que as outras pessoas precisam de fazer se desmaiar

Informe todas as pessoas com quem convive de que tem diabetes. Informe-as acerca do que pode acontecer se o seu nível de açúcar no sangue ficar demasiado baixo, incluindo o risco de desmaiar.

Informe as pessoas de que se desmaiar, devem:

- virá-lo de lado
- pedir imediatamente ajuda médica
- **não** lhe dar nada para comer ou beber, uma vez que poderá sufocar.

Pode recuperar mais rapidamente do estado de inconsciência se lhe for administrado glucagom. Esta administração apenas poderá ser feita por alguém que saiba como utilizar o medicamento.

- Se lhe for administrado glucagom, irá precisar de açúcar ou de um alimento açucarado logo que recupere a consciência.
- Se não responder ao glucagom, terá de receber tratamento num hospital.

Se o nível baixo de açúcar no sangue grave não for tratado ao longo do tempo, poderá causar uma lesão cerebral. Esta poderá ser temporária ou permanente. Poderá até mesmo provocar a morte.

Fale com o seu médico se:

- o seu nível de açúcar no sangue ficou tão baixo que o levou a desmaiar
- tiver utilizado glucagom
- recentemente tiver tido muitas vezes um nível de açúcar no sangue demasiado baixo.

Poderá ser necessário alterar a dose das suas injeções de Kyinsu, a alimentação ou o exercício físico.

Nível de açúcar no sangue demasiado alto (hiperglicemia)

Isto pode acontecer se:

- beber bebidas alcoólicas
- tiver uma infeção ou febre
- não tiver utilizado Kyinsu suficiente
- comer mais ou fazer menos exercício físico do que o habitual
- utilizar repetidamente menos Kyinsu do que necessita
- se esquecer de utilizar o seu Kyinsu ou parar de utilizar o Kyinsu sem falar com o seu médico.

Sinais de alerta de um nível de açúcar no sangue demasiado alto - geralmente, estes sinais surgem gradualmente:

- sensação de sede
- pele avermelhada ou seca
- perda de apetite
- sensação de sonolência ou cansaço
- aumento da frequência urinária
- boca seca ou hálito frutado (acetona)
- sentir-se ou estar doente (náuseas ou vômitos).

Estes podem ser sinais de um problema muito grave chamado cetoacidose. Trata-se da acumulação de ácidos no sangue, dado que o sangue está a decompor gordura em vez de açúcar. Caso não seja tratada, esta situação pode levar a coma diabético e, eventualmente, à morte.

O que fazer se tiver um nível de açúcar no sangue demasiado alto:

- teste o seu nível de açúcar no sangue.
- controle a presença de corpos cetónicos na urina ou no sangue.
- procure auxílio médico imediatamente.

Instruções de utilização

Antes de começar a utilizar a agulha e a sua caneta Kyinsu, **leia sempre estas instruções atentamente** e fale com o seu médico, enfermeiro ou farmacêutico sobre como injetar Kyinsu corretamente.

Kyinsu é uma caneta pré-cheia descartável que contém uma solução injetável de insulina icodec e semaglutido **(700 unidades + 2 mg)/ml**.

Kyinsu é administrado sob a forma de **“unidades de dose”**.

A sua caneta administra doses em incrementos de 10 unidades de dose.

Numa única injeção, a caneta pré-cheia pode administrar doses:

- de 10 unidades de dose, que equivalem a 10 unidades de insulina icodec + 0,029 mg de semaglutido
- até 350 unidades de dose, que equivalem a 350 unidades de insulina icodec + 1 mg de semaglutido

Não faça qualquer conversão da sua dose. As unidades de dose marcadas correspondem ao número indicado no marcador de doses.

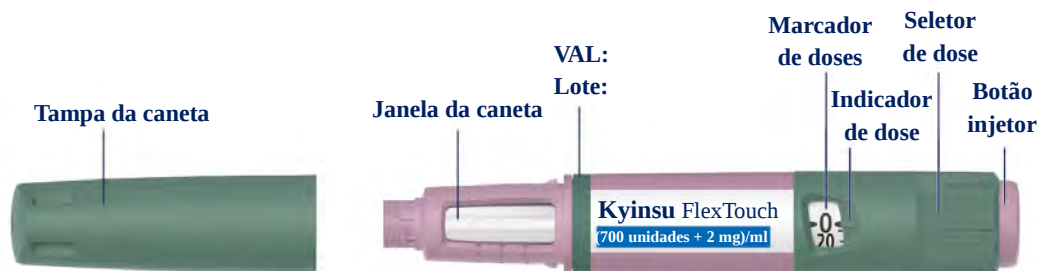
Comece sempre por verificar o rótulo da sua caneta para se certificar de que contém Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml.

A sua caneta foi concebida para ser utilizada com as agulhas descartáveis de 30G, 31G e 32G, até 8 mm de comprimento.

Injeção semanal

Caneta Kyinsu

Tenha em atenção: A sua caneta pode diferir do exemplo da caneta mostrada nas imagens. Estas instruções aplicam-se a todas as canetas Kyinsu.



Sobre as suas agulhas

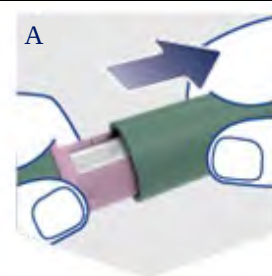
Utilize sempre uma agulha nova para cada injeção. Verifique o fluxo conforme descrito no “Passo 2” e utilize uma agulha nova para cada injeção. Retire sempre a agulha após cada utilização.

Agulha NovoFine Plus (exemplo)

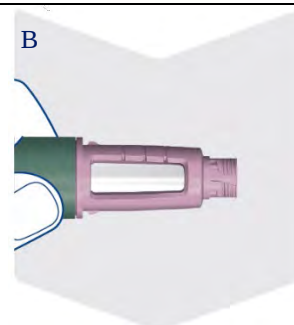


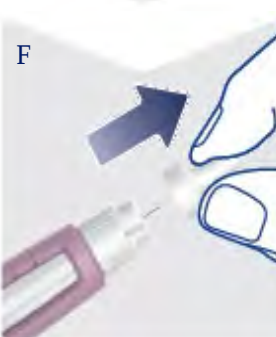
Passo 1 Prepare a sua caneta com uma agulha nova

- **Verifique o nome e a concentração no rótulo da caneta** para se certificar de que a sua caneta contém Kyinsu (700 unidades + 2 mg)/ml.
- **Retire a tampa da caneta.** Ver Figura A.



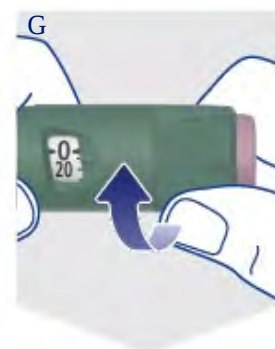
- **Verifique sempre se a solução da caneta é transparente e incolor ou quase incolor.**
- Observe através da janela da caneta. Se a solução tiver um aspeto turvo ou tiver partículas, não utilize a caneta. Ver Figura B.



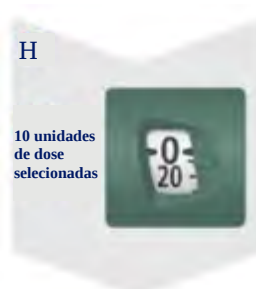
• Utilize sempre uma agulha nova para cada injeção. • Verifique se o selo de proteção e a proteção exterior da agulha estão danificados. Se observar algum dano, isso pode afetar a esterilidade. Deite fora a agulha e utilize uma nova. • Pegue numa agulha nova e retire o selo de proteção. • Não coloque uma agulha nova na sua caneta até estar preparado para administrar a sua injeção. Ver Figura C.	
• Encaixe a agulha a direito na caneta. Enrosque até apertar. Ver Figura D.	
• A agulha está coberta com duas proteções. Tem de retirar ambas as proteções. Se se esquecer de retirar as duas proteções, não injetará qualquer medicamento. • Retire a proteção exterior da agulha e guarde-a para a usar posteriormente. Será necessária após a injeção para retirar a agulha da caneta em segurança. Ver Figura E. • Retire a proteção interior da agulha e deite-a fora. Ver Figura F. • Pode aparecer uma gota de solução na ponta da agulha. É normal que tal aconteça, mas continua a ser necessário verificar o fluxo da solução antes de cada injeção. Ver “Passo 2”. • Nunca utilize uma agulha dobrada ou danificada.	 

Passo 2 Verifique o fluxo antes de cada injeção

- **Verifique sempre o fluxo antes de cada injeção.** Isto ajuda-o a garantir que receberá a sua dose completa de Kyinsu.
- Rode o seletor de dose no sentido dos ponteiros do relógio até ver a primeira marca **(10 unidades de dose)** no marcador de doses. Ver Figura G.



- Certifique-se de que a marca fica alinhada com o indicador de dose. Ver Figura H.



- Mantenha a caneta com a agulha a apontar para cima.
- **Pressione e mantenha pressionado o botão injetor até o marcador de doses mostrar '0'.** O '0' tem de ficar alinhado com o indicador de dose.
- **Deverá aparecer uma gota de solução na ponta da agulha.** Esta gota indica que a sua caneta está pronta a ser utilizada. Ver Figura I.
- **Se não aparecer uma gota, verifique novamente o fluxo.** Isto só deve ser feito num total de seis vezes.
- **Se continuar a não aparecer qualquer gota,** poderá ter uma agulha entupida. Substitua a agulha conforme descrito no “Passo 5” e “Passo 1”.
- Depois, verifique novamente o fluxo.
- **Não utilize a caneta** se, mesmo assim, continuar a não aparecer uma gota de solução.



Passo 3 Selecione a sua dose • Verifique se o indicador de dose está no -0-. Ver Figura J. • Rode o seletor de dose para selecionar a sua dose pretendida, conforme indicado pelo seu enfermeiro ou médico. O marcador de doses mostra a dose marcada em unidades de dose. • Os números apresentados no marcador de doses irão orientá-lo para a sua dose.	J 
• A sua caneta administra doses em incrementos de 10 unidades de dose, o que significa que a dose pode ser aumentada em 10 unidades de dose de cada vez. • Poderá ouvir um “clique” sempre que rodar o seletor de dose. Não selecione a dose contando o número de cliques que ouvir. • Se selecionar a dose errada, pode rodar o seletor de dose para a frente ou para trás até marcar a dose correta.	
• Quando a sua dose estiver alinhada com o indicador de dose, terá selecionado a sua dose. Certifique-se de que seleciona a sua dose pretendida. • As imagens mostram exemplos de como escolher corretamente a sua dose. Ver Figura K. • Se o marcador de doses parar antes de alcançar a sua dose prescrita enquanto seleciona a dose, consulte a secção “Tem medicamento suficiente?” abaixo destas instruções.	K 
Escolha o seu local de injeção • Escolha um local de injeção no seu estômago (mantenha 5 cm de distância relativamente ao seu umbigo), parte superior das pernas ou parte superior dos braços. • Pode injetar na mesma área corporal a cada semana, mas certifique-se de que não o faz exatamente no mesmo local que utilizou na sua última injeção.	

Passo 4 Injete a sua dose

- **Introduza totalmente a agulha na sua pele.** Ver Figura L.
- **Certifique-se de que consegue ver o marcador de doses. Não tape nem toque no marcador de doses com os seus dedos.** Isto poderia interromper a injeção.



- **Pressione e mantenha pressionado o botão injetor até o marcador de doses mostrar -0-.**
- **Continue a pressionar o botão injetor com a agulha na sua pele e conte lentamente até 6.** O -0- tem de ficar alinhado com o indicador de dose. Ver Figura M. Poderá ouvir ou sentir um clique quando o marcador de doses regressar a -0-.



- **Retire a agulha da sua pele** e, só depois, pode libertar o botão injetor. Ver Figura N.
- Se a agulha for retirada mais cedo, poderá sair um fluxo de solução pela ponta da agulha e a dose completa não será administrada.
- Se surgir sangue no local da injeção, pressione ligeiramente a área para parar o sangramento.
- Poderá ver uma gota de solução na ponta da agulha após a injeção. Isto é normal e não afeta a sua dose.



Passo 5 Após a sua injeção

- **Insira cuidadosamente a ponta da agulha na proteção exterior da agulha sobre uma superfície plana, sem tocar na agulha nem na proteção exterior da agulha.** Ver Figura O.
- **Quando a agulha estiver tapada, empurre cuidadosamente a proteção exterior da agulha até estar totalmente colocada.**
Não cobrir a agulha com a proteção exterior da agulha pode provocar ferimentos causados por picadas de agulha.



- **Desenrosque a agulha** e deita-a fora com cuidado, de acordo com as instruções do seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou autoridades locais. Ver Figura P.
- **Nunca tente voltar a colocar a proteção interior da agulha.** Pode picar-se com a agulha.
- **Retire e descarte sempre a agulha imediatamente após cada injeção para evitar o entupimento das agulhas, contaminações, infecções e doses incorretas.**
- **Nunca conserve a sua caneta com a agulha colocada.**

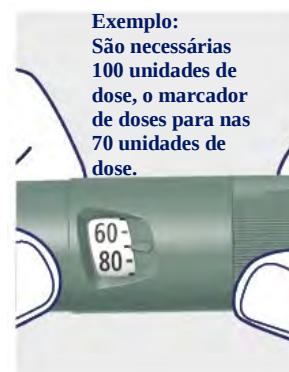


- **Coloque a tampa da caneta** na sua caneta após cada utilização para proteger a solução da luz. Ver Figura Q.
- Quando a caneta estiver vazia, deite-a fora sem a agulha colocada, conforme as instruções do seu médico, enfermeiro, farmacêutico ou autoridades locais.
- O folheto informativo e a embalagem exterior vazia podem ser descartados no seu lixo doméstico.



Tem medicamento suficiente?

- Se o marcador de doses parar antes de alcançar a sua dose prescrita enquanto seleciona a dose, não resta medicamento suficiente para uma dose completa. O número apresentado no marcador de doses é a quantidade de medicamento que resta na sua caneta.
- Se necessitar de uma quantidade de medicamento superior à que resta na sua caneta, pode dividir a sua dose entre duas canetas. Certifique-se de que calcula corretamente se estiver a dividir a sua dose. Se tiver dúvidas, deite fora a caneta usada e administre a dose completa com uma caneta nova.
- Se dividir a dose incorretamente, irá injetar medicamento a mais ou a menos, o que pode levar a um nível demasiado alto ou demasiado baixo de açúcar no sangue.



⚠ Informação importante

- As agulhas destinam-se a uma única utilização. Nunca reutilize as suas agulhas, pois pode levar ao entupimento das agulhas, contaminações, infeções, perda de medicamento e doses incorretas.
- Trate a sua caneta com cuidado. A utilização descuidada ou indevida pode causar doses incorretas, o que pode levar a um nível demasiado alto ou demasiado baixo de açúcar no sangue.
- Os prestadores de cuidados de saúde têm de ter muito cuidado ao manusear agulhas para evitar ferimentos acidentais provocados pela agulha e infeções.
- Não utilize esta caneta sem ajuda se for invisual ou tiver problemas de visão e não conseguir seguir estas instruções. Obtenha ajuda junto de uma pessoa com boa visão, com formação para utilizar a caneta de Kyinsu.
- Mantenha sempre a caneta e as agulhas fora da vista e do alcance de terceiros, especialmente de crianças.
- Injete Kyinsu uma vez por semana. Se não utilizar o seu Kyinsu conforme prescrito, isto pode levar a um nível de açúcar no sangue demasiado alto ou demasiado baixo.
- Se utilizar mais do que um tipo de medicamento injetável, é muito importante verificar o nome e a concentração do rótulo da sua caneta antes de utilizar.
- Nunca partilhe a sua caneta ou as suas agulhas com outras pessoas.

Cuidados a ter com a sua caneta

- Não congele Kyinsu. Não utilize Kyinsu se este tiver sido congelado. Descarte a caneta.
- Não deixe cair a sua caneta nem bata com a mesma contra superfícies duras.
- Evite expor o Kyinsu à luz solar direta.
- Mantenha o Kyinsu afastado do calor, do microondas e da luz.
- Não tente reparar a sua caneta ou desmontá-la.
- Não exponha a sua caneta ao pó, sujidade ou líquidos.
- Não lave, molhe ou lubrifique a sua caneta. Esta pode ser limpa com um detergente suave num pano húmido.
- Consulte o verso deste folheto para ler as condições de conservação da sua caneta.