

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kyinsu (700 unități + 2 mg)/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

1 ml soluție conține insulină icodec 700 unități și semaglutidă 2 mg.*

Fiecare stilou injector preumplut conține insulină icodec 300 unități și semaglutidă 0,86 mg în 0,43 ml soluție.

Fiecare stilou injector preumplut conține insulină icodec 700 unități și semaglutidă 2 mg în 1 ml soluție.

Fiecare stilou injector preumplut conține insulină icodec 1050 unități și semaglutidă 3 mg în 1,5 ml soluție.

10 trepte de doză conțin insulină icodec 10 unități și semaglutidă 0,029 mg.

*Produsă prin tehnologia ADN-ului recombinant din *Saccharomyces cerevisiae*.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut (FlexTouch).

Soluție limpede, incoloră sau aproape incoloră, izotonă, cu un pH de aproximativ 7,4.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Kyinsu este indicat pentru tratamentul adulților cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat cu insulină bazală sau agoniști ai receptorului peptidei 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1) ca adjuvant la regimul alimentar și exercițiile fizice, pe lângă medicamentele antidiabetice orale.

Pentru informații privind rezultatele studiului în ceea ce privește asocierile terapeutice, efectele asupra controlului glicemic, evenimentele cardiovasculare și grupele de pacienți studiate, vezi pct. 4.4, 4.5 și 5.1.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Kyinsu se administrează o dată pe săptămână prin administrare subcutanată.

Kyinsu este destinat administrării în aceeași zi a săptămânii. Kyinsu poate fi administrat în orice moment al zilei.

Kyinsu se administrează în trepte de doză.

Zece (10) trepte de doză conțin insulină icodec 10 unități și semaglutidă 0,029 mg.

Contorul de doze de pe stiloul injector indică numărul de trepte de doză.

Doza săptămânală maximă recomandată este de 350 de trepte de doză, adică insulină icodec 350 unități și semaglutidă 1 mg.

Kyinsu trebuie dozat în funcție de nevoile individuale ale pacientului. Se recomandă optimizarea controlului glicemic prin ajustarea dozei în funcție de nivelurile plasmatiche automonitorizate ale glicemiei în condiții de repaus alimentar.

Din cauza timpului de înjumătățire prelungit al Kyinsu, nu se recomandă ajustarea dozei în timpul unei boli acute sau dacă pacienții efectuează modificări pe termen scurt ale nivelului de activitate fizică sau ale regimului alimentar obișnuit. În aceste situații, pacienții trebuie instruiți să se consulte cu profesionistul din domeniul sănătății în îngrijirea căruia se află pentru îndrumări suplimentare privind alte ajustări aplicabile, de exemplu, aportul de glucoză sau modificări ale altor medicamente de reducere a glicemiei.

Inițierea tratamentului cu Kyinsu

Tratamentul cu insulină bazală sau agonist al receptorului GLP-1 trebuie întrerupt înainte de inițierea tratamentului cu Kyinsu. Doza inițială recomandată de Kyinsu este de 40 de trepte de doză (insulină icodec 40 unități și semaglutidă 0,114 mg), urmată de ajustări individuale ale dozei o dată pe săptămână. Se recomandă monitorizarea frecventă a glicemiei în timpul schimbării și în săptămânile următoare.

Dacă se asociază Kyinsu la tratamentul cu sulfoniluree, trebuie luată în considerare întreruperea sau scăderea dozei de sulfoniluree.

Trecerea de la o insulină bazală cu administrare o dată pe zi sau de la un agonist al receptorului GLP-1 cu administrare o dată pe zi

Atunci când se trece de la o schemă zilnică de administrare a insulinei bazale sau a unui agonist al receptorului GLP-1, tratamentul cu Kyinsu trebuie inițiat în ziua următoare ultimei doze administrate din schema zilnică anterioară (vezi pct. 4.4).

Atunci când se trece de la un tratament cu insulină bazală cu administrare o dată pe zi la Kyinsu, pot fi luate în considerare ajustări ale altor medicamente antidiabetice. Se recomandă monitorizarea frecventă a glicemiei. (vezi pct. 4.4).

Trecerea de la o insulina bazală cu administrare o dată pe săptămână

Nu există experiență privind trecerea de la insulină bazală cu administrare o dată pe săptămână la Kyinsu. La trecerea de la insulină bazală cu administrare o dată pe săptămână, momentul inițierii tratamentului cu Kyinsu trebuie să se bazeze pe glicemia à jeun a fiecărui pacient, la o săptămână după administrarea ultimei doze de insulină bazală cu administrare o dată pe săptămână.

Trecerea de la un agonist al receptorului GLP-1 cu administrare o dată pe săptămână

La trecerea de la un agonist al receptorului GLP-1 cu administrare o dată pe săptămână, tratamentul cu Kyinsu trebuie inițiat la o săptămână după ultima doză administrată din tratamentul anterior cu agonistul receptorului GLP-1 cu administrare o dată pe săptămână.

Titrare dozei

Kyinsu trebuie dozat în funcție de nevoile individuale ale pacientului.

Se recomandă optimizarea controlului glicemic prin ajustarea săptămânală a dozelor, pe baza măsurătorilor glicemiei efectuate în condiții de repaus alimentar (vezi pct. 5.1).

Ajustarea dozei trebuie efectuată pe baza valorilor glicemiei în repaus alimentar automonitorizate în ziua titrării și a celor două zile anterioare.

Doză omisă

Dacă este omisă o doză, aceasta trebuie administrată cât mai curând posibil. Dacă au trecut până în 3 zile de la data dozei omise, pacienții își pot relua schema terapeutică obișnuită, cu administrare o dată pe săptămână.

Dacă au trecut mai mult de 3 zile de la data dozei omise, doza trebuie de asemenea administrată cât mai curând posibil. Schema de administrare o dată pe săptămână va fi apoi modificată în ziua din săptămână în care a fost administrată doza omisă. Dacă se dorește menținerea zilei inițiale de administrare o dată pe săptămână, intervalul de timp dintre dozele ulterioare poate fi prelungit succesiv pentru a obține în final aceeași zi de administrare.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de vârstă (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență renală se recomandă monitorizarea mai frecventă a glicemiei. Kyinsu nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu boală renală în stadiu terminal, din cauza datelor limitate privind monocomponenta semaglutidei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică nu este necesară ajustarea dozei (vezi pct. 5.2). La pacienții cu insuficiență hepatică se recomandă monitorizarea mai frecventă a glicemiei. Experiența privind utilizarea Kyinsu la pacienții cu insuficiență hepatică severă este limitată. Se recomandă prudență la tratarea acestor pacienți cu Kyinsu.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Kyinsu la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Numai pentru administrare subcutanată.

Kyinsu nu trebuie administrat intravenos, deoarece poate cauza hipoglicemie severă.

Kyinsu nu trebuie administrat intramuscular, deoarece se poate modifica absorbția.

Kyinsu nu trebuie utilizat în pompe de perfuzare a insulinei.

Kyinsu nu trebuie extras din cartușul stiloului injector preumplut într-o seringă (vezi pct. 4.4).

Kyinsu se administrează subcutanat, prin injecție în coapsă, braț sau perete abdominal. Locurile de injectare trebuie schimbate întotdeauna în cadrul aceleiași regiuni anatomice pentru a reduce riscul de lipodistrofie și amiloidoză cutanată (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie instruiți să folosească întotdeauna un ac nou. Reutilizarea acelor pentru stilourile injectoare preumplute crește riscul de blocare a acelor, ceea ce poate provoca o subdozare. În cazul blocării acelor, pacienții trebuie să respecte indicațiile descrise în instrucțiunile de utilizare care însoțesc prospectul (vezi pct. 6.6).

Kyinsu este disponibil sub formă de stilou injector preumplut.

Contorul de doze indică numărul de trepte de doză de Kyinsu care trebuie injectat.

Nu este necesară recalcularea dozei.

Stilourile injectoare preumplute Kyinsu pot furniza următoarele doze:

- Stiloul injector preumplut de 0,43 ml administrează între 10–300 de trepte de doză într-o singură injecție, fiecare gradație având de 10 trepte de doză.
- Stiloul injector preumplut de 1 ml administrează între 10 și 350 de trepte de doză într-o singură injecție, fiecare gradație având de 10 trepte de doză.
- Stiloul injector preumplut de 1,5 ml administrează între 10 și 350 de trepte de doză într-o singură injecție, fiecare gradație având de 10 trepte de doză.

Pentru informații suplimentare privind administrarea, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanțele active sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Aspecte generale

Kyinsu nu trebuie utilizat la pacienții cu diabet zaharat de tip 1 sau în tratamentul cetoacidozei diabetice.

Nu există experiență terapeutică la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă clasa IV conform clasificării Asociației de Cardiologie din New York (New York Heart Association, NYHA).

Hipoglicemie

Hipoglicemia poate apărea dacă doza de Kyinsu este mai mare decât cea necesară (vezi pct. 4.5, 4.8 și 4.9).

Omiterea unei mese sau efectuarea unui efort fizic intens neplanificat poate să inducă hipoglicemie.

Hipoglicemia severă poate determina pierderea conștienței și/sau convulsii și poate avea ca rezultat afectarea temporară sau permanentă a funcției cerebrale, sau chiar deces.

Simptomele hipoglicemiei apar, de regulă, brusc. Acestea pot să includă transpirații reci, tegumente palide și reci, fatigabilitate, nervozitate sau tremor, anxietate, senzație de oboseală sau slăbiciune neobișnuită, confuzie, dificultăți de concentrare, somnolență, senzație exagerată de foame, tulburări de vedere, cefalee, greață și palpitații.

Pacienții la care controlul glicemiei este net îmbunătățit (de exemplu, prin tratament intensiv) pot prezenta o modificare a simptomelor obișnuite de avertizare ale hipoglicemiei și trebuie să fie informați cu privire la acest lucru. La pacienții cu diabet care a debutat cu mult timp în urmă, simptomele de avertizare ale hipoglicemiei pot să dispară.

Factorii care cresc susceptibilitatea la hipoglicemie necesită o monitorizare deosebit de atentă. Aceștia includ modificarea activității fizice, modificarea regimului alimentar sau a meselor omise, consumul de alcool, tratamentul concomitent cu anumite alte medicamente (vezi pct. 4.5), boala, sensibilitatea îmbunătățită la insulină (de ex., prin eliminarea factorilor de stres sau modificarea greutateii), modificarea zonei de injectare și anumite tulburări endocrine necompensate.

Efectul prelungit al insulinelor bazale poate întârzia recuperarea în urma hipoglicemiei. La debutul unui episod hipoglicemic, se recomandă ca pacientul să măsoare cu atenție glicemia până la recuperare.

Reacții adverse gastrointestinale

Utilizarea agonștilor receptorului GLP-1 precum semaglutida, o monocomponentă a Kyinsu, poate fi asociată cu reacții adverse gastrointestinale (vezi pct. 4.8). Acest fapt trebuie avut în vedere atunci când sunt tratați pacienți cu disfuncție renală, deoarece greața, vărsăturile și diareea pot duce la deshidratare, ce ar putea deteriora funcția renală. Pacienții trebuie avertizați asupra riscului potențial de deshidratare în relație cu reacțiile adverse gastrointestinale și trebuie să ia măsuri de precauție pentru a evita pierderea de lichide.

Aspirație în asociere cu anestezie generală sau sedare profundă

S-au raportat cazuri de aspirație pulmonară la pacienți tratați cu agonști ai receptorilor GLP-1 sub anestezie generală sau sedare profundă. Prin urmare, riscul crescut de conținut gastric rezidual din cauza golirii gastrice întârziate (vezi pct. 4.8) trebuie luat în considerare înainte de efectuarea procedurilor cu anestezie generală sau sedare profundă.

Hiperglicemie

Incidența evenimentelor hiperglicemice a fost crescută pentru Kyinsu în comparație cu insulina glargin combinată cu insulină aspart (4,1% față de 1,2%) și, respectiv, cu insulină icodec (4,2% față de 2,6%). Pentru Kyinsu, majoritatea evenimentelor hiperglicemice au fost raportate în primele 12 săptămâni de tratament. La pacienții care au fost tratați anterior cu doze zilnice de insulină bazală mai mari înainte de studiu (≥ 40 U) și care au prezentat o valoare ridicată a hemoglobinei A_{1c} glicate la momentul inițial (HbA_{1c}) ($\geq 8,5\%$), valorile glicemiei plasmatice în condiții de repaus alimentar au crescut până la 3 mmol/l în primele două săptămâni după inițierea administrării Kyinsu, după care aceste valori au început să scadă, revenind la valorile inițiale în săptămâna 7-9 și atingând ținta glicemică ($< 7,2$ mmol/l) în săptămâna 14-17. În timpul inițierii tratamentului, valoarea glicemiei pacientului trebuie monitorizată îndeaproape. Creșterile inițiale ale glicemiei în repaus alimentar se vor remite după titrarea continuă (vezi pct. 4.2).

Dozarea inadecvată și/sau întreruperea administrării medicamentelor antidiabetice pot duce la hiperglicemie și potențial la cetoacidoză diabetică. În plus, afecțiunile concomitente, în special infecțiile, pot cauza hiperglicemie și, prin urmare, pot conduce la un necesar crescut de tratament antidiabetic.

De obicei, primele simptome ale hiperglicemiei apar treptat pe parcursul câtorva ore sau zile. Acestea includ sete, poliurie, greață, vărsături, somnolență, tegumente uscate și eritematoase, xerostomie, pierderea poftei de mâncare și respirație cu miros de acetonă. Hiperglicemia netratată poate duce în cele din urmă la cetoacidoză diabetică, care este potențial letală. Trebuie luată în considerare administrarea de insulină cu acțiune rapidă în situații de hiperglicemie severă.

Pancreatită acută

Pancreatita acută a fost observată în asociere cu utilizarea agonștilor receptorului GLP-1, inclusiv semaglutidă (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie informați cu privire la simptomatologia caracteristică pancreatitei acute. Dacă se suspectează pancreatita, administrarea Kyinsu trebuie întreruptă; dacă este confirmată, administrarea Kyinsu nu trebuie reluată. Se recomandă prudență la tratarea pacienților cu antecedente de pancreatită.

Retinopatie diabetică

La pacienții cu retinopatie diabetică tratați cu insulină și semaglutidă s-a observat anterior un risc crescut de apariție a complicațiilor retinopatiei diabetice. Prin urmare, pacienții cu antecedente medicale de retinopatie diabetică trebuie monitorizați îndeaproape și tratați în conformitate cu recomandările clinice. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic a fost asociată cu o agravare temporară a retinopatiei diabetice (vezi pct. 4.8), dar nu pot fi excluse alte mecanisme. Nu există

experiență cu Kyinsu la pacienții cu retinopatie diabetică sau maculopatie necontrolată și potențial instabilă și, prin urmare, Kyinsu nu este recomandat la acești pacienți.

Pentru subiecții fără retinopatie diabetică la momentul inițial, vezi pct. 4.8.

Reacții de hipersensibilitate

Reacțiile alergice de tip imediat la insulină icodec sau semaglutidă pot pune viața în pericol.

În studiile clinice cu Kyinsu, au fost raportate reacții de hipersensibilitate la pacienții tratați cu Kyinsu (vezi pct. 4.8).

Lipodistrofie și amiloidoză cutanată (reacții la locul de injectare)

Pacienții trebuie instruiți să alterneze continuu locurile de injectare, pentru a reduce riscul de apariție a lipodistrofiei și amiloidozei cutanate (vezi pct. 4.8). Există un posibil risc de absorbție întârziată a insulinei sau de reglare insuficientă a glicemiei în urma injectării insulinei în locuri unde au apărut aceste reacții adverse. S-a raportat că schimbarea bruscă a locului de injectare cu o zonă neafectată duce la hipoglicemie. Se recomandă monitorizarea glicemiei după schimbarea locului de injectare dintr-o zonă afectată într-o zonă neafectată și se poate avea în vedere ajustarea dozei de medicamente antidiabetice.

Asocierea dintre pioglitazonă și medicamente pe bază de insulină

Au fost raportate cazuri de insuficiență cardiacă atunci când pioglitazona a fost utilizată în asociere cu insulina, în special la pacienți cu factori de risc pentru dezvoltarea insuficienței cardiace congestive. Acest fapt trebuie reținut atunci când se ia în considerare asocierea pioglitazonei cu Kyinsu. În cazul în care este utilizată această combinație, pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de insuficiență cardiacă congestivă, surplus ponderal și edeme. Tratamentul cu pioglitazonă trebuie oprit în cazul în care se manifestă o deteriorare a simptomelor de insuficiență cardiacă.

Evitarea erorilor de medicație

Pacienții trebuie instruiți să verifice întotdeauna înainte de fiecare injectare eticheta stiloului injector preumplut pentru a evita confuziile accidentale între Kyinsu și alte medicamente injectabile pentru diabet.

Pacienții trebuie să verifice vizual numărul de trepte de doză selectate de contorul de doze al stiloului injector preumplut. Pacienții nevăzători sau cu vedere afectată trebuie instruiți să solicite întotdeauna ajutorul sau asistența unei alte persoane cu vederea bună, care este instruită în utilizarea stiloului preumplut.

Pentru a evita erorile de dozare și supradozarea potențială, pacienții și profesioniștii în domeniul sănătății nu trebuie să utilizeze niciodată o seringă pentru a extrage medicamentul din cartușul stiloului injector preumplut.

În cazul blocării acelor, pacienții trebuie să respecte indicațiile descrise în instrucțiunile de utilizare care însoțesc prospectul.

Trecerea de la alt tratament injectabil pentru diabet la Kyinsu cu administrare o dată pe săptămână.

În timpul trecerii de la alt tratament injectabil pentru diabet, pot apărea erori de medicație, de exemplu sub formă de supradozaj sau erori de dozare. Aceste erori pot duce la hipoglicemie, hiperglicemie sau reacții adverse gastrointestinale. Pacienții care trec de la un tratament zilnic injectabil pentru diabet trebuie instruiți să verifice dacă injectează doza prescrisă corectă o dată pe săptămână. Pacienții care nu sunt siguri cu privire la doza corectă trebuie instruiți să se consulte cu profesionistul lor din domeniul sănătății pentru îndrumări suplimentare.

Imunogenitate

Administrarea Kyinsu poate cauza formarea de anticorpi împotriva insulinei icodec și/sau semaglutidei. În cazuri rare, prezența acestor anticorpi poate necesita ajustarea dozei de Kyinsu pentru a corecta tendința de hiperglicemie sau hipoglicemie (vezi pct. 5.1 și 5.2).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii clinice privind potențialele interacțiuni medicamentoase, alimentare sau cu alcool pentru Kyinsu. Interacțiunile cu alte medicamente identificate cu utilizarea monocomponentelor insulină icodec și semaglutidă sunt prezentate mai jos.

Insulină icodec

Este cunoscut faptul că unele medicamente interacționează cu metabolismul glucozei.

Substanțe care pot reduce necesarul de insulină

Medicamente antidiabetice, agoniști ai receptorului GLP-1, sulfoniluree, inhibitori ai monoaminooxidazei (IMAO), beta-blocante, inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ECA), salicilați, steroizi anabolizanți și sulfonamide.

Substanțe care pot crește necesarul de insulină

Contraceptive orale, tiazide, glucocorticoizi, hormoni tiroidieni, simpatomimetice, hormon de creștere și danazol.

Octreotida/lanreotida pot fie să crească, fie să reducă necesarul de insulină.

Alcoolul etilic poate intensifica sau reduce efectul insulinei de scădere a glicemiei.

Medicamentele beta-blocante pot masca simptomele hipoglicemiei.

Semaglutidă

Semaglutida poate întârzia evacuarea gastrică și poate influența absorbția medicamentelor orale administrate concomitent. Efectul potențial al semaglutidei asupra absorbției medicamentelor orale administrate concomitent a fost studiat pentru semaglutidă 1 mg la expunerea la starea de echilibru.

Nu s-au observat interacțiuni medicamentoase relevante clinic cu semaglutida pe baza medicamentelor evaluate (warfarină, paracetamol, contraceptive orale, atorvastatină, digoxină și metformin). Prin urmare, nu este necesară ajustarea dozei atunci când aceste medicamente sunt administrate concomitent cu semaglutidă.

- Warfarina și alți derivați cumarinici: La inițierea tratamentului cu semaglutidă la pacienții tratați cu warfarină sau alți derivați de cumarină, se recomandă monitorizarea frecventă a raportului internațional normalizat (INR). Semaglutida nu a modificat expunerea totală la R- și S-warfarină sau C_{max} ale R- și S-warfarinei, după administrarea unei doze unice de warfarină (25 mg), iar efectele farmacodinamice ale warfarinei, măsurate prin raportul internațional normalizat (INR), nu au fost modificate într-o manieră relevantă din punct de vedere clinic. Cu toate acestea, au fost raportate cazuri de INR scăzut în timpul utilizării concomitente de acenocumarol și semaglutidă.

- Paracetamol: Semaglutida reduce rata de evacuare gastrică, fapt evaluat prin farmacocinetica paracetamolului în timpul unui test alimentar standardizat. $ASC_{0-60min}$ și C_{max} ale paracetamolului au scăzut cu 27% și, respectiv, 23%, după administrarea concomitentă de semaglutidă 1 mg. Expunerea totală la paracetamol (ASC_{0-5h}) nu a fost modificată. Nu s-a observat niciun efect relevant clinic asupra paracetamolului în cazul administrării de semaglutidă. Nu este necesară ajustarea dozei de paracetamol, atunci când se administrează concomitent cu semaglutidă.
- Contraceptive orale: Nu este de așteptat ca semaglutida să diminueze eficacitatea contraceptivelor orale, deoarece semaglutida nu a modificat expunerea totală la etinilestradiol și levonorgestrel la un nivel relevant din punct de vedere clinic, atunci când s-a administrat concomitent un contraceptiv oral combinat (0,03 mg etinilestradiol/0,15 mg levonorgestrel) cu semaglutida. Expunerea la etinilestradiol nu a fost modificată; la starea de echilibru, a fost observată o creștere de 20% a expunerii la levonorgestrel. C_{max} nu a fost influențată pentru niciunul dintre compuși.
- Atorvastatină: Semaglutida nu a modificat expunerea totală la atorvastatină după administrarea unei doze unice de atorvastatină (40 mg). C_{max} a atorvastatinei a fost scăzută cu 38%. Acest lucru a fost considerat irelevant din punct de vedere clinic.
- Digoxină: Semaglutida nu a modificat expunerea totală la digoxină sau C_{max} a digoxinei după administrarea unei doze unice de digoxină (0,5 mg).
- Metformin: Semaglutida nu a modificat expunerea totală la metformin sau C_{max} a metforminului, după administrarea unei doze de 500 mg, de două ori pe zi, timp de 3,5 zile.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Nu sunt disponibile informații despre fertilitate, sarcină și alăptare pentru Kyinsu. Avertismentele și precauțiile identificate pentru monocomponente sunt prezentate mai jos.

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul și până la 2 luni după încetarea tratamentului cu Kyinsu.

Sarcina

Nu există experiență clinică în ceea ce privește utilizarea de insulină icodec la gravide. Studiile asupra funcției de reproducere efectuate la animale cu insulină icodec nu au evidențiat niciun efect în ceea ce privește efectul embriotoxic și teratogen.

Datele provenite din utilizarea semaglutidei la femeile gravide sunt limitate. Studiile asupra funcției de reproducere efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Prin urmare, din cauza constatărilor la animale pentru semaglutidă și a experienței clinice limitate, Kyinsu nu trebuie utilizat în timpul sarcinii.

Dacă o pacientă intenționează să rămână însărcinată sau este însărcinată, tratamentul cu Kyinsu trebuie întrerupt.

Administrarea de Kyinsu trebuie întreruptă cu cel puțin 2 luni înainte de o sarcină planificată, din cauza timpului de înjumătățire plasmatică prelungit (vezi pct. 5.2).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă insulina icodec se excretă în laptele uman. Datele farmacodinamice/toxicologice la șobolani au evidențiat excreția insulinei icodec în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

La femelele șobolan cu lactație, semaglutida a fost excretată în lapte. Nu se poate exclude un risc pentru sugarii care sunt alăptați.

Prin urmare, din cauza constatării la șobolani în lactație pentru monocomponente, Kyinsu nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Efectul insulinei icodec asupra fertilității la om nu este cunoscut. Studiile efectuate cu insulină icodec privind efectele asupra funcției de reproducere la animale nu au evidențiat efecte adverse asupra fertilității.

Nu se cunoaște efectul semaglutidei asupra fertilității la om. Semaglutida nu a afectat fertilitatea la șobolani masculi. La femelele șobolan, s-a observat o creștere a perioadei de receptivitate și o ușoară micșorare a numărului de ovulații, în cazul administrării de doze asociate cu pierderea de masă corporală maternă (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Kyinsu nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje.

Capacitatea pacientului de a se concentra și de a reacționa poate fi afectată ca urmare a hipoglicemiei sau hiperglicemiei sau, de exemplu, ca urmare a afectării vederii. Aceasta poate constitui un risc în situațiile în care aceste capacități sunt de importanță deosebită (de exemplu conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor).

Pacienții trebuie sfătuiți să ia măsuri de precauție pentru a evita hipoglicemia în timpul conducerii de vehicule. Acest lucru este important mai ales pentru cei care au simptome de avertizare a hipoglicemiei de intensitate mică sau absente sau care au episoade frecvente de hipoglicemie. În aceste circumstanțe, recomandarea privind conducerea vehiculelor trebuie reconsiderată.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În general, profilul de siguranță pentru insulină icodec/semaglutidă este în concordanță cu profilul de siguranță al componentelor active individuale. Cele mai frecvent raportate reacții adverse în timpul tratamentului cu insulină icodec/semaglutidă sunt hipoglicemia și reacțiile adverse gastrointestinale, inclusiv greață în proporție de 20,1% și diaree în proporție de 13,8% (vezi pct. „Descrierea unor reacții adverse selectate”).

Lista în format tabelar a reacțiilor adverse

Programul de dezvoltare clinică Kyinsu a inclus 1325 de pacienți tratați cu insulină icodec/semaglutidă din studiile clinice de fază 3a, fiecare cu durată de 52 de săptămâni

Reacțiile adverse asociate cu insulină icodec/semaglutidă provenite din studiile clinice sunt prezentate mai jos sub formă de tabel. Reacțiile adverse sunt codificate conform termenilor preferați (TP) conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe (SOC) și sunt prezentate în funcție de frecvență pe baza studiilor clinice de fază 3a. Frecvența reacțiilor adverse este exprimată în funcție de

următoarele categorii: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei categorii de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1 Reacții adverse

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente	Mai puțin frecvente	Rare	Cu frecvență necunoscută
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate ¹		Reacție anafilactică ⁷	
Tulburări metabolice și de nutriție	Hipoglicemie	Scăderea apetitului			
Tulburări ale sistemului nervos		Cefalee Amețeală	Disgeuzie		
Tulburări oculare		Complicații ale retinopatiei diabetice ²			
Tulburări cardiace		Frecvență cardiacă crescută ³			
Tulburări gastro-intestinale	Greață Diaree	Vărsături Durere abdominală ⁴ Distensie abdominală Constipație Dispepsie Gastrită Boală de reflux gastroesofagian (BRGE) Eructație Flatulență	Pancreatită acută Evacuare gastrică întârziată ⁷		Ocluzie intestinală ⁸
Tulburări hepatobiliare			Colelitiază		
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat				Lipodistrofie Amiloidoză cutanată	Angioedem ⁸
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		Oboseală	Reacție la locul de injectare ⁵ Edem periferic ⁶		
Investigații diagnostice		Valori crescute ale lipazemiei ⁷ Valori crescute ale amilazemiei ⁷			

¹Termen grupat care acoperă reacțiile adverse asociate reacțiilor de hipersensibilitate, cum ar fi erupția cutanată.

²Termen grupat care acoperă reacțiile adverse legate de retinopatia diabetică.

³Termen grupat care acoperă reacțiile adverse legate de creșterea frecvenței cardiace.

⁴Termen grupat care acoperă reacțiile adverse legate de durerea abdominală.

⁵Termen grupat care acoperă reacțiile adverse legate de reacțiile la locul de injectare.

⁶Termen grupat care acoperă reacțiile adverse legate de edemul periferic.

⁷Reacții adverse observate în studiile de fază 3a cu monoterapie cu semaglutidă subcutanată.

⁸Din rapoartele de după aprobare ale reacțiilor adverse privind monoterapia cu semaglutidă subcutanată.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipoglicemie

În studiile clinice de fază 3a cu insulină icodec/semaglutidă, hipoglicemia severă a fost definită drept hipoglicemie asociată cu afectare cognitivă severă care necesită asistență externă pentru recuperare, iar hipoglicemia semnificativă din punct de vedere clinic a fost definită drept valoarea glicemiei plasmatice mai mică de 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați anterior cu insulină bazală, proporția pacienților care au raportat episoade hipoglicemice severe sau semnificative clinic a fost de 7,1% față de 20,8% (cu insulină icodec/semaglutidă față de insulină icodec) și de 10,0% față de 58,5% (cu insulină icodec/semaglutidă față de schema de administrare cu insulină bazală-bolus). La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați anterior cu agonști ai receptorului GLP-1, proporția pacienților care au raportat episoade hipoglicemice severe sau semnificative clinic a fost de 3,5% față de 3,8% (cu insulină icodec/semaglutidă față de semaglutidă subcutanată).

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați anterior cu insulină bazală, rata estimată a episoadelor hipoglicemice severe sau semnificative clinic per pacient-ani de expunere (PAE) a fost de 0,153 față de 0,68 (cu insulină icodec/semaglutidă față de insulină icodec) și de 0,257 față de 2,18 (cu insulină icodec/semaglutidă față de schema de tratament cu insulină bazală-bolus). La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați anterior cu agonști ai receptorului GLP-1, rata estimată a episoadelor hipoglicemice severe sau semnificative clinic per EP a fost de 0,04 față de 0,033 (cu insulină icodec/semaglutidă față de semaglutidă subcutanată).

Reacții adverse gastrointestinale

În studiile clinice de fază 3a, greața a apărut la 20,1%, diareea la 13,8%, vărsăturile la 9,1% dintre pacienți, atunci când au fost tratați cu insulină icodec/semaglutidă.

La pacienții tratați anterior cu agonști ai receptorului GLP-1, proporția de pacienți care au raportat greață a fost de 11,7% cu insulină icodec/semaglutidă comparativ cu 11,5% cu semaglutidă subcutanată, diareea a fost de 11,1% față de 12,4% și vărsăturile au fost, respectiv, de 5,3% față de 6,5%. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2 tratați anterior cu insulină bazală, proporția de pacienți care au raportat greață a fost de 23,8% cu insulină icodec/semaglutidă comparativ cu 3,9% cu insulină icodec, diareea a fost de 15,8% comparativ cu 7,3%, iar vărsăturile au fost, respectiv, de 10,6% comparativ cu 2,6%. Proporția pacienților care au raportat greață a fost de 21,8% în cazul insulină icodec/semaglutidă comparativ cu 2,4% în cazul unui regim de tratament cu insulină bazală-bolus, diareea a fost de 12,6% comparativ cu 5,5%, iar vărsăturile au fost de 10,0% comparativ cu 2,7%.

Majoritatea evenimentelor au fost ușoare până la moderate ca severitate, cu o durată mediană de 2-4 zile, iar raportarea evenimentelor a scăzut în timp. Reacțiile adverse au dus la întreruperea tratamentului la 2,5%, întreruperi la 1,7% și doză redusă la 4,2% dintre pacienți.

Complicații ale retinopatiei diabetice

Un studiu clinic cu durată de 2 ani, cu semaglutidă administrată subcutanat, a investigat 3297 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, cu risc cardiovascular crescut, diabet zaharat de lungă durată și glicemie slab controlată. În acest studiu, evenimentele declarate ale complicațiilor retinopatiei diabetice au apărut la mai mulți pacienți tratați cu semaglutidă subcutanată (3,0%) comparativ cu placebo (1,8%). Acest lucru a fost observat la pacienții tratați cu insulină cu retinopatie diabetică cunoscută. Diferența de tratament a apărut devreme și a persistat pe tot parcursul studiului.

În studiile de fază 3a cu insulină icodec/semaglutidă, cu o durată de tratament de 52 de săptămâni, care au implicat 2637 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu evoluție lungă, evenimentele adverse legate de retinopatia diabetică au fost raportate la 9,3% dintre participanții tratați cu insulină icodec/semaglutidă și la 8,1% dintre participanții tratați cu comparatori. La participanții fără retinopatie diabetică la momentul inițial, evenimentele de retinopatie diabetică din săptămâna 52 au fost observate la 5,2% din grupul insulină icodec/semaglutidă și la 3,8% din grupul comparator. Majoritatea evenimentelor au fost ușoare sau moderate, fără a fi detectate semne/simptome la examenul oftalmologic de la sfârșitul studiului.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

Lipodistrofia (inclusiv lipohipertrofia, lipoatrofia) și amiloidoza cutanată pot apărea la nivelul locului de administrare a injecției și pot întârzia absorbția locală a insulinei. Alternarea continuă a locurilor de injectare din cadrul unei anumite regiuni de injectare poate contribui la reducerea sau prevenirea acestor reacții (vezi pct. 4.4).

Creșterea frecvenței cardiace

Ritmul cardiac crescut a fost observat la agoniștii receptorului GLP-1. La populația netratată anterior cu semaglutidă din două studii de fază 3a, modificările medii estimate ale pulsului cu insulină icodec/semaglutidă au fost de 1,59 bpm față de -0,12 bpm (insulină icodec/semaglutidă față de insulină icodec) și, respectiv, 1,11 bpm față de 0,67 bpm (insulină icodec/semaglutidă față de schema cu insulină bazală-bolus). Studiul de fază 3a care a comparat insulină icodec/semaglutidă cu semaglutida a indicat o modificare medie estimată a pulsului de -1,11 bpm pentru insulină icodec/semaglutidă și -0,40 bpm pentru semaglutidă.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Hipoglicemia și reacțiile adverse gastrointestinale pot apărea dacă pacientul primește mai mult Kyinsu decât este necesar.

Hipoglicemia se poate dezvolta pe parcursul etapelor secvențiale:

- Episoadele hipoglicemice ușoare pot fi tratate prin administrarea orală de glucoză sau produse care conțin zahăr. De aceea, se recomandă ca pacientul să aibă întotdeauna asupra acestuia produse care conțin zahăr.
- Episoadele hipoglicemice severe, în care pacientul nu se poate trata singur, pot fi tratate cu glucagon administrat intramuscular, subcutanat sau intranasal de către o persoană instruită sau cu glucoză administrată intravenos de către un profesionist din domeniul sănătății. Glucoza trebuie administrată intravenos dacă pacientul nu răspunde la glucagon în decurs de 10 până la 15 minute. După recăpătarea conștienței, pentru a preveni recăderile, este recomandată administrarea orală de carbohidrați.

În cazul reacțiilor adverse gastrointestinale, trebuie inițiat un tratament adecvat în funcție de semnele și simptomele clinice ale pacientului. Poate fi necesară o perioadă prelungită de observație și tratament pentru simptomele gastrointestinale, luând în considerare timpul de înjumătățire lung al semaglutidei de aproximativ 1 săptămână.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente utilizate în diabet, insuline și analogi injectabili, cu durată lungă de acțiune, codul ATC: A10AE57.

Mecanism de acțiune

Insulina icodec/semaglutidă combină două substanțe active cu mecanisme complementare de acțiune pentru a îmbunătăți controlul glicemic: insulina icodec, un analog de insulină bazală și semaglutida, un agonist al receptorului GLP-1.

Insulină icodec

Un efect lent și constant de scădere a glicemiei al insulinei icodec este determinat de legarea la albumină, precum și de o legare redusă la receptorii de insulină și de clearance-ul renal al acesteia. Timpul de înjumătățire prelungit al insulinei icodec reflectă un depozit de insulină icodec în circulație și în compartimentul interstițial, din care insulina icodec este eliberată lent și continuu și se leagă în mod specific de receptorul de insulină. Insulina icodec se leagă specific de receptorul pentru insulină umană, ceea ce produce aceleași efecte farmacologice ca insulina umană.

Acțiunea principală a insulinei, inclusiv a insulinei icodec, este de a regla metabolizarea glucozei. Insulina și analogii săi reduc glicemia prin activarea anumitor receptori specifici ai insulinei pentru a stimula absorbția periferică a glucozei, în special de către mușchii scheletici și grăsimea, precum și pentru a inhiba producția hepatică de glucoză. Insulina inhibă, de asemenea, lipoliza și proteoliza și stimulează sinteza proteinelor.

Semaglutidă

Semaglutida este un analog GLP-1 cu 94% similaritate în secvență cu GLP-1 uman. Semaglutida acționează ca agonist al receptorului GLP-1 ce se leagă selectiv și activează receptorul GLP-1, ținta pentru GLP-1 nativ.

GLP-1 este un hormon fiziologic, cu multiple acțiuni în reglarea glicemiei și apetitului și cu efecte asupra sistemului cardiovascular. Acțiuni ce țin de reglarea glicemiei și apetitului sunt mediate în mod specific prin receptorii GLP-1 de la nivelul pancreasului și creierului.

Semaglutida reduce glicemia, într-un mod dependent de concentrația plasmatică de glucoză, prin stimularea secreției de insulină și prin reducerea secreției de glucagon, atunci când glicemia are valori mari. Mecanismul de scădere a glicemiei implică, de asemenea, o ușoară încetinire a evacuării gastrice în faza postprandială precoce. În perioada de hipoglicemie, semaglutida reduce secreția de insulină și nu inhibă secreția de glucagon.

Semaglutida reduce greutatea corporală și masa de țesut adipos printr-un aport energetic mai redus, implicând un apetit general redus. În plus, semaglutida scade preferința pentru alimentele bogate în grăsimi.

Receptorii GLP-1 sunt, de asemenea, exprimați la nivelul cordului, sistemului vascular, sistemului imunitar și rinichilor. Mecanismul de acțiune al semaglutidei este cel mai probabil multifactorial. Efectele indirecte sunt indicate de efectul benefic al semaglutidei asupra lipidelor plasmatică, scăderea tensiunii arteriale sistolice și reducerea inflamației în studiile clinice, dar este probabil să fie implicate și efecte directe. În studiile efectuate la animale, semaglutida a redus dezvoltarea aterosclerozei prin împiedicarea progresiei plăcii la nivelul aortei și prin reducerea inflamației la nivelul plăcii. Datele clinice au arătat că semaglutida a scăzut albuminuria la pacienții cu boală renală.

Efecte farmacodinamice

Insulină icodec/semaglutidă

Impactul combinației de insulină icodec și semaglutidă asupra farmacodinamicii insulinei icodec/semaglutidă nu a fost studiat într-un studiu de farmacologie clinică.

Eficacitate și siguranță clinică

Siguranța și eficacitatea insulinei icodec/semaglutidă au fost evaluate în trei studii clinice multinaționale, randomizate, controlate activ, cu grupuri paralele, de fază 3. În cele trei studii clinice (COMBINE 1-3), obiectivul primar a fost evaluarea controlului glicemic, măsurată prin modificarea HbA_{1c} de la intrarea în studiu până în săptămâna 52. Aceste studii au fost efectuate la diferite populații de pacienți cu diabet zaharat de tip 2, definite pe baza tratamentului lor antidiabetic anterior. Tratamentele comparatoare au cuprins insulină icodec o dată pe săptămână (COMBINE 1), semaglutidă subcutanată 1 mg (COMBINE 2) și un regim bazal-bolus constând din insulină glargin 100 unități/ml și insulină aspart (COMBINE 3).

În toate studiile clinice de fază 3a, doza inițială de insulină icodec/semaglutidă a fost de 40 de trepte de doză (corespunzând la 40 unități de insulină icodec și 0,114 mg de semaglutidă), iar dozele au fost titrate o dată pe săptămână cu +/- 10 trepte de doză, după o schemă de titrare (vezi Tabelul 2).

Tabelul 2: Schema de titrare a insulinei icodec/semaglutidei în COMBINE 1-3

Glicemia plasmatică în condiții de repaus alimentar (FPG)			Ajustarea dozei
Valoare de utilizat	mmol/l	mg/dl	Trepte de dozare
Cel mai scăzut nivel al glicemiei plasmatică în condiții de repaus alimentar	<4,4	<80	-10
Media glicemiei plasmatică în condiții de repaus alimentar	4,4-7,2	80-130	0
	>7,2	>130	+10

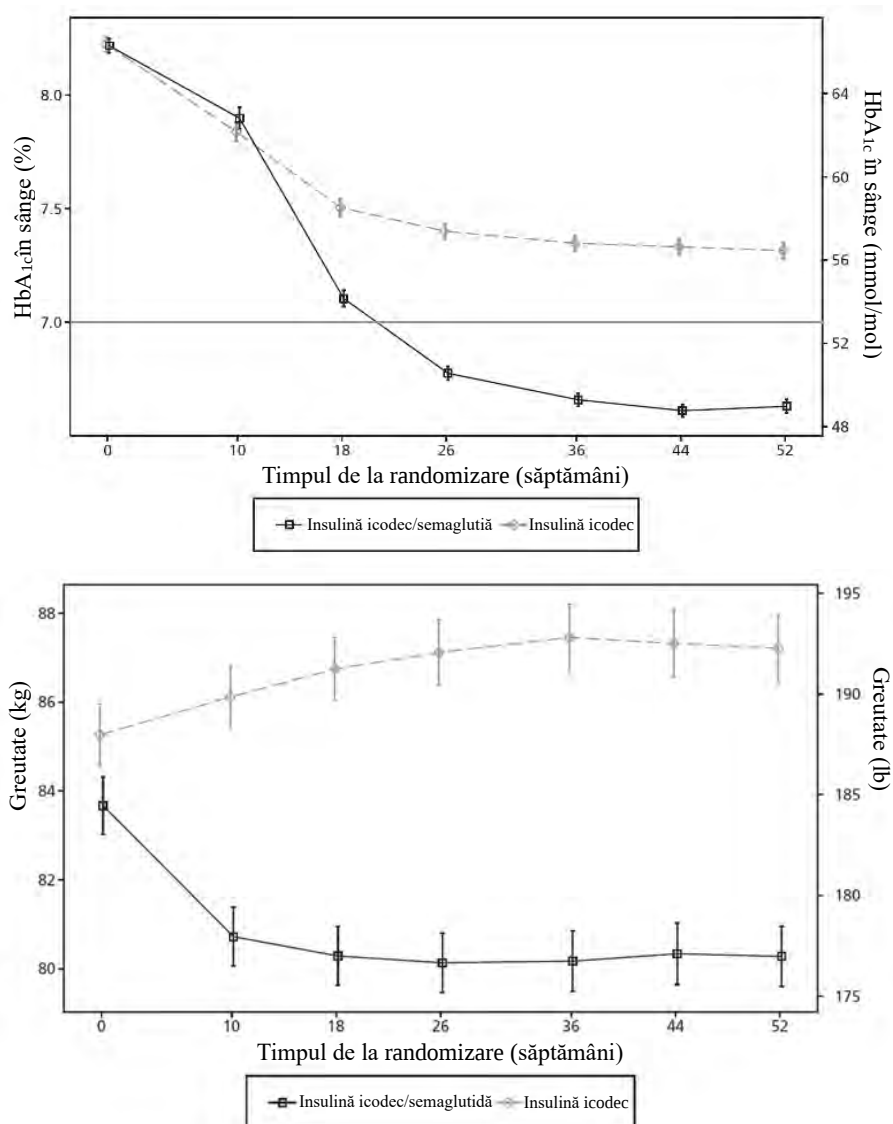
În studiile clinice de fază 3, ajustarea dozei s-a bazat pe media a trei valori ale SMPG (pre-breakfast self-measured plasma glucose), înainte de micul dejun, măsurate în ziua titrării și în cele două zile anterioare.

Studiile clinice de fază 3 cu pacienți cu diabet zaharat de tip 2 au permis menținerea tratamentului anti-diabetic non-insulinic actual la același nivel de doză, cu excepția tratamentului cu glinide, sulfoniluree și inhibitori DPP-4, care a fost discontinuat.

Trecerea de la insulina bazală: insulină icodec/semaglutidă comparativ cu insulină bazală icodec administrată o dată pe săptămână (Studiul 4591- COMBINE 1)

S-a efectuat un studiu clinic randomizat, în regim deschis, cu durată de 52 de săptămâni, cu pacienți cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat cu insulină bazală, care au fost randomizați pentru administrarea de insulină icodec/semaglutidă sau insulină icodec, toate cu (93,6%) sau fără (6,4%) antidiabetice orale. La momentul inițial, pacienții aveau o durată medie a diabetului de 15,34 ani, o valoare medie a HbA_{1c} de 8,22% și un IMC mediu de 29,90 kg/m².

Rezultatele principale ale studiului sunt prezentate în Figura 1 și Tabelul 3.



Legendă: Media (simbol) $\pm$ eroarea standard la medie (bare de eroare).

Figura 1 Modificarea medie a HbA_{1c} în funcție de săptămâna de tratament (sus) și greutatea corporală în funcție de săptămâna de tratament (jos) – COMBINE 1

Tabelul 3 Rezultatele unui studiu clinic în regim deschis (52 de săptămâni) care compară insulina icodec/semaglutidă o dată pe săptămână cu insulina icodec o dată pe săptămână la participanții cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat cu insulină bazală o dată pe zi – COMBINE 1

	Insulină icodec/semaglutidă	Insulină icodec
N (Setul complet de analiză)	646	645
HbA _{1c} (%)		
Valoare inițială (medie)	8,22	8,22
Sfârșitul studiului*	6,67	7,33
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 52*	-1,55	-0,89
Diferență estimată [ÎI 95%]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	
Pacienți (%) care au atins obiectivele HbA _{1c}		
<7% fără hipoglicemie de nivelul 2 sau 3 și fără creștere în greutate	55,7	10,2

	Insulină icodec/semaglutidă	Insulină icodec
Raport estimat al probabilităților [Î 95%]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	
Glicemie plasmatică în repaus alimentar (FPG) (mmol/l)		
Sfârșitul studiului*	6,92	7,06
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 52*	-1,68	-1,54
Diferență estimată [Î 95%]	-0,14 [-0,38; 0,10] ^b	
Timp în intervalul 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Săptămânile 48-52*	73,3	61,8
Diferență estimată [Î 95%]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Greutate (kg)		
Valoare inițială (medie)	83,67	85,26
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 52*	-3,70	1,89
Diferență estimată [Î 95%]	-5,59 [-6,14; -5,04] ^a	
Ratele episoadelor hipoglicemice per EP*		
Nivelul 2 sau nivelul 3 (% dintre pacienți*)	7,1	20,8
Rata de hipoglicemie	0,153	0,68
Raport rată estimată [Î 95%]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Doza săptămânală de insulină bazală (U)		
Săptămânile 50-52 (media)*	182	355
Diferență estimată [Î 95%]	-172 [-190; -155] ^b	

EP = anii de expunere ai pacientului

* Media celor mai mici pătrate (LS - Least Squares)

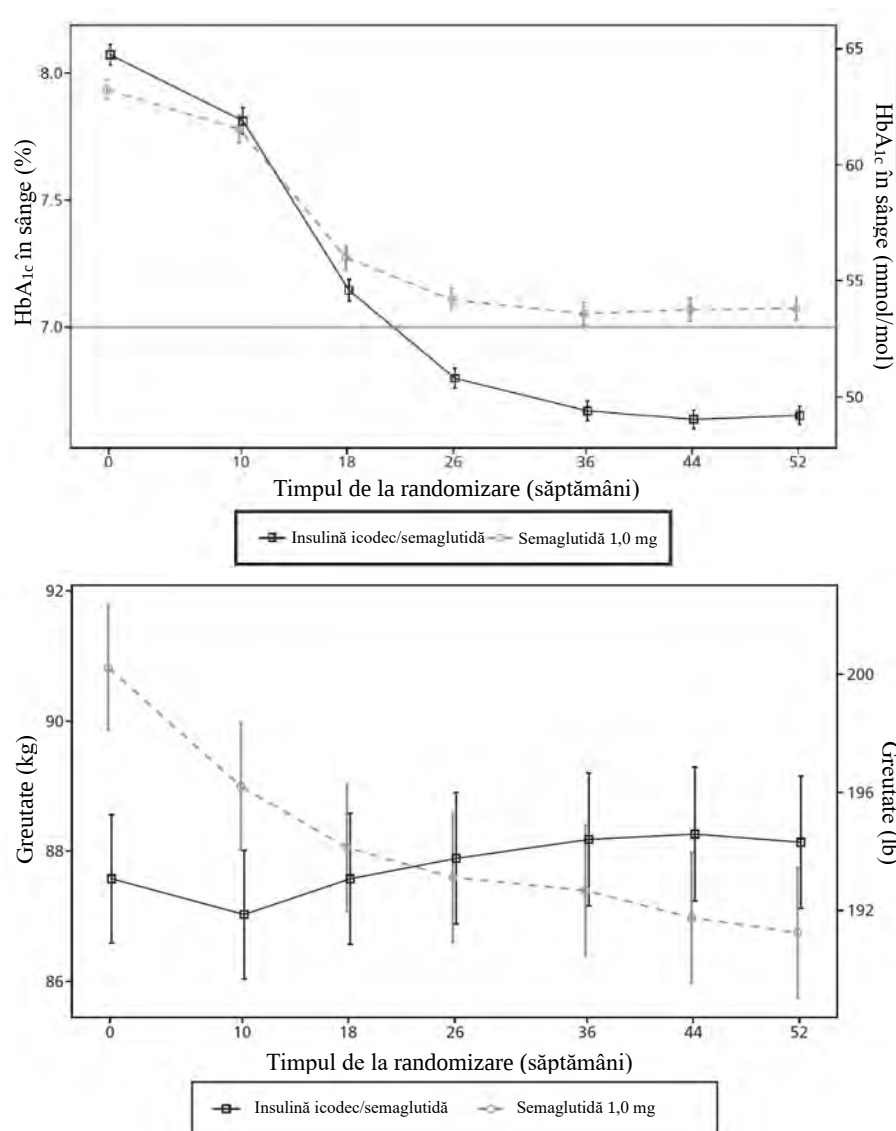
^a Controlat pentru multiplicitate.

^b Nu este controlat pentru multiplicitate.

^c 11,5% corespunde cu aproximativ 166 de minute în plus petrecute în interval pe zi.

Trecerea de la agonistul receptorului GLP-1: insulină icodec/semaglutidă comparativ cu agonistul receptorului GLP-1 (Studiul 4592-COMBINE 2)

Într-un studiu clinic randomizat, în regim deschis, cu durata de 52 de săptămâni, siguranța și eficacitatea insulinei icodec/semaglutidei au fost comparate cu semaglutida administrată o dată pe săptămână la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 care prezentau un control glicemic inadecvat asupra unui agonist al receptorului GLP-1. Studiul a evaluat eficacitatea ambelor tratamente cu (95,6%) sau fără (4,4%) antidiabetice orale. La momentul inițial, pacienții aveau o durată medie a diabetului de 12,64 ani, o valoare medie a HbA_{1c} de 8,0% și un IMC mediu de 31,11 kg/m².



Legendă: Media (simbol) $\pm$ eroarea standard la medie (bare de eroare).

Figura 2 Schimbarea mediei HbA_{1c} în funcție de săptămâna de tratament (sus) și greutatea corporală în funcție de săptămâna de tratament (jos) – COMBINE 2

Tabelul 4 Rezultatele unui studiu clinic în regim deschis (52 de săptămâni) care compară insulina icodec/semaglutidă o dată pe săptămână cu semaglutida o dată pe săptămână la participanții cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat cu un agonist al receptorului GLP-1 – COMBINE 2

	Insulină icodec/semaglutidă	Semaglutidă 1,0 mg
N (Setul complet de analiză)	342	341
HbA _{1c} (%)		
Valoare inițială (medie)	8,07	7,93
Sfârșitul studiului*	6,65	7,10
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 52*	-1,35	-0,90
Diferență estimată [ÎÎ 95%]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Pacienți (%) care au atins obiectivele HbA _{1c}		
<7% fără hipoglicemie de nivelul 2 sau 3 și fără creștere în greutate în săptămâna 52*	30,2	40,5

	Insulină icodec/semaglutidă	Semaglutidă 1,0 mg
Raport estimat al probabilităților [IÎ 95%]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	
Glicemie plasmatică în repaus alimentar (FPG) (mmol/l)		
Sfârșitul studiului*	6,98	8,05
Modificare de la intrarea în studiu*	-2,48	-1,41
Diferență estimată [IÎ 95%]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Greutate (kg)		
Valoare inițială (medie)	87,58	90,82
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 52*	0,84	-3,70
Diferență estimată [IÎ 95%]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
Ratele episoadelor hipoglicemice per EP*		
Nivelul 2 sau nivelul 3 (% dintre pacienți*)	3,5	3,8
Rata de hipoglicemie	0,0399	0,0334
Raport rată estimată [IÎ 95%]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

EP = anii de expunere ai pacientului.

* Media celor mai mici pătrate (LS - Least Squares)

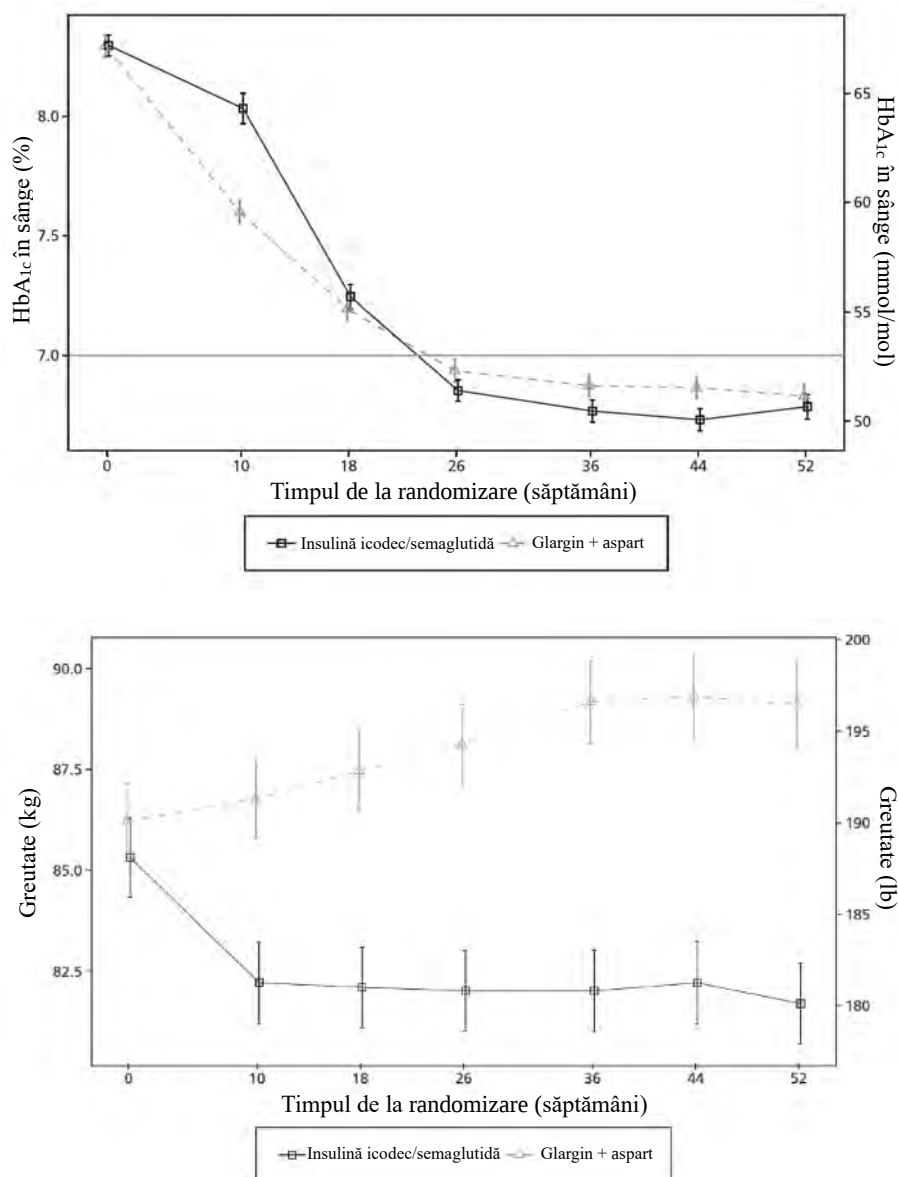
^a Controlat pentru multiplicitate.

^b Nu este controlat pentru multiplicitate.

Trecerea de la schema de administrare a insulinei, inclusiv insulina bazală: insulină icodec/semaglutidă, comparativ cu o schemă de administrare a insulinei bazale-bolus (Studiul 4593-COMBINE 3).

S-a efectuat un studiu clinic randomizat, în regim deschis, cu durata de 52 de săptămâni, la pacienți cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat cu insulină bazală, care au fost randomizați la insulină icodec/semaglutidă sau la schema de tratament cu insulină bazală-bolus, toate cu (95,3%) sau fără (4,7%) antidiabetice orale. Regimul de administrare a insulinei bazale-bolus a constat în administrarea zilnică de insulină bazală (insulină glargin 100 unități/ml) în asociere cu insulină în bolus (insulină aspart). La momentul inițial, pacienții aveau o durată medie a diabetului de 14,42 ani, o valoare medie a HbA_{1c} de 8,30% și un IMC mediu de 30,39 kg/m².

Rezultatele cheie ale studiului sunt prezentate în Figura 3 și Tabelul 5.



Legendă: Media (simbol) ± eroarea standard la medie (bare de eroare).

Figura 3 Modificarea medie a HbA_{1c} în funcție de săptămâna de tratament (sus) și greutatea corporală în funcție de săptămâna de tratament (jos) – COMBINE 3

Tabelul 5 Rezultatele studiului clinic în regim deschis (52 de săptămâni) care compară insulina icodec/semaglutidă administrată o dată pe săptămână cu insulina glargin administrată zilnic în asocieră cu insulina aspart la participanții cu diabet zaharat de tip 2 insuficient controlat cu insulină bazală zilnică – COMBINE 3

	Insulină icodec/semaglutidă	Regimul de administrare a insulinei bazale-bolus
N (Setul complet de analiză)	340	339
HbA _{1c} (%)		
Valoare inițială (medie)	8,30	8,29
Sfârșitul studiului*	6,83	6,89
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 52*	-1,47	-1,40
Diferență estimată [Î 95%]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
Pacienți (%) care au atins obiectivele HbA _{1c}		

	Insulină icodec/semaglutidă	Regimul de administrare a insulinei bazale-bolus
<7% fără hipoglicemie de nivelul 2 sau 3 și fără creștere în greutate*	50,1	5,95
Raport estimat al probabilităților [ÎÎ 95%]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	
Glicemie plasmatică în repaus alimentar (FPG) (mmol/l)		
Sfârșitul studiului*	7,12	7,10
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 52*	-1,56	-1.58
Diferență estimată [ÎÎ 95%]	0,02 [-0,34; 0,38] ^c	
Timpul în intervalul 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Săptămânile 48-52*	68,6	66,4
Diferență estimată [ÎÎ 95%]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{c, d}	
Greutate (kg)		
Valoare inițială (medie)	85,32	86,22
Modificare față de momentul inițial în săptămâna 52*	-3,56	3,16
Diferență estimată [ÎÎ 95%]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^b	
Ratele episoadelor hipoglicemice per EP*		
Nivelul 2 sau nivelul 3 (% dintre pacienți*)	10,0	58,5
Rata de hipoglicemie	0,257	2,18
Raport rată estimată [ÎÎ 95%]	0,12 [0,08; 0,17] ^b	
Doza săptămânală de insulină (total) (U)		
Săptămânile 50-52 (media)*	196	466
Diferență estimată [ÎÎ 95%]	-270 [-303; -236] ^b	

EP = anii de expunere ai pacientului.

* Media celor mai mici pătrate (LS- Least Squares)

^a Controlat pentru multiplicitate. Marja de non-inferioritate 0,3%-punct.

^b Controlat pentru multiplicitate.

^c Nu este controlat pentru multiplicitate.

^d 2,21% corespunde la aproximativ 31 de minute.

Rezultate cardiovasculare în programul SUSTAIN (semaglutidă)

Nu s-au efectuat studii clinice privind rezultatele cardiovasculare cu insulină icodec/semaglutidă. Efectul semaglutidei, o monocomponentă a insulinei icodec/semaglutidă, asupra evenimentelor cardiovasculare la adulții cu diabet zaharat de tip 2 care au stabilit o boală cardiovasculară (CV) sau au prezentat risc de boală CV, a fost evaluat în studiul SUSTAIN 6 (studiu privind rezultatul cardiovascular cu semaglutidă subcutanată o dată pe săptămână).

Studiul SUSTAIN 6 a fost un studiu în regim dublu-orb, cu durata de 104 săptămâni, cu 3297 de pacienți cu diabet zaharat de tip 2 cu risc cardiovascular crescut. Acești pacienți au fost randomizați fie pentru administrarea de semaglutidă subcutanată 0,5 mg o dată pe săptămână, fie pentru administrarea de semaglutidă subcutanată 1 mg o dată pe săptămână, fie pentru placebo corespunzător, în plus față de standardul de îngrijire urmat timp de 2 ani.

Populația studiată a fost distribuită în funcție de vârstă astfel: 1598 de pacienți (48,5%) ≥ 65 de ani, 321 (9,7%) ≥ 75 de ani și 20 (0,6%) ≥ 85 de ani. Au existat 2358 de pacienți cu insuficiență renală normală sau ușoară, 832 cu insuficiență renală moderată și 107 cu insuficiență renală severă sau în stadiu terminal. 61% au fost bărbați, vârsta medie a fost de 65 de ani, iar IMC-ul mediu a fost de 33 kg/m². Durata medie a diabetului zaharat a fost de 13,9 ani.

Criteriul principal de evaluare a fost timpul de la randomizare până la apariția primului eveniment advers cardiovascular major (EACM): decesul de cauză cardiovasculară, infarctul miocardic non-letal sau accidentul vascular cerebral non-letal.

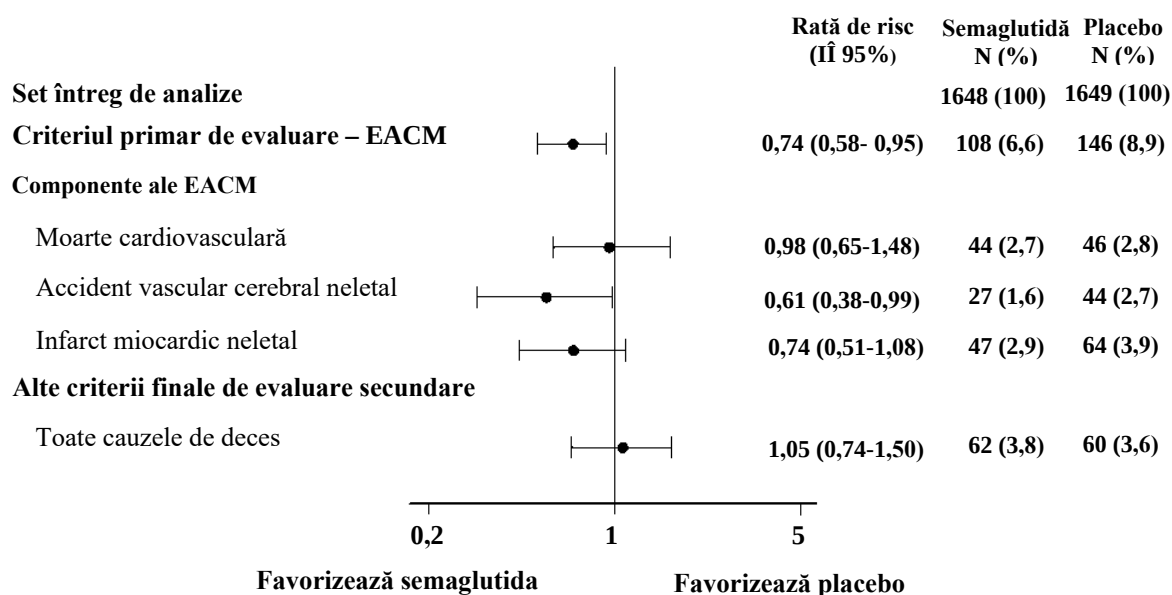


Figura 4 Diagrama Forest: analiza timpului până la prima apariție a rezultatului compozit, componentele și toate cauzele de deces (SUSTAIN 6)

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu insulină icodec/semaglutidă la toate subgrupele la copii și adolescenți cu diabet zaharat de tip 2 (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Imunogenitate

La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, tratamentul cu insulină icodec/semaglutidă a indus dezvoltarea anticorpilor anti-medicament (AAM) atât împotriva insulinei icodec, cât și împotriva semaglutidei, ambele cu administrare subcutanată. La pacienții netratați anterior cu insulină, 68,2% au dezvoltat anticorpi anti-insulină icodec (COMBINE 2). La pacienții tratați anterior cu insulină, 72,5% au dezvoltat anticorpi anti-insulină icodec (COMBINE 1). Majoritatea pacienților cu anticorpi anti-insulină icodec pozitivi au reacționat încrucișat și cu insulina umană. Titrurile AAM au atins valoarea maximă la începutul perioadei după 6-10 săptămâni de tratament și au scăzut ulterior.

Anticorpii anti-insulină icodec nu au părut a fi asociați cu un risc crescut de reacții la locul injectiei, hipersensibilitate sau episoade hipoglicemice. Din cauza numărului limitat de cazuri, nu s-a putut trage nicio concluzie fermă privind corelația dintre modificarea titrurilor de anticorpi față de momentul inițial și parametrii de eficacitate. Cu toate acestea, constatările imunogenității la 26 de săptămâni în programul de dezvoltare pentru insulina icodec nu au indicat nicio corelație între modificarea anticorpilor anti-insulină icodec și parametrii de eficacitate.

Dezvoltarea anticorpilor anti-semaglutidă atunci când au fost tratați cu insulină icodec/semaglutidă s-a produs rar, deoarece doar 1,4% au dezvoltat anticorpi anti-semaglutidă în mare parte de natură tranzitorie. Numărul de cazuri a fost prea mic pentru a permite evaluările corespunzătoare ale asocierilor cu parametrii de eficacitate și siguranță. În programul de dezvoltare pentru semaglutidă subcutanată, nu s-a identificat niciun efect asupra expunerii la semaglutidă, HbA_{1c} sau profilul de siguranță al semaglutidă și nu a fost evidentă nicio asociere cu reacțiile adverse legate de imunogenitate.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Următoarele aspecte reflectă proprietățile farmacocinetice ale insulinei icodec/semaglutidă, cu excepția cazului în care se menționează că datele prezentate provin din administrarea insulinei icodec sau a semaglutidei în monoterapie.

Profilul farmacocinetic al insulinei icodec/semaglutidă este consecvent cu administrarea o dată pe săptămână, iar concentrația clinică stabilă de insulină icodec și semaglutidă este atinsă după 3-4 săptămâni de administrare săptămânală.

Efectul anticorpilor anti-medicament (AAM) nu este considerat relevant din punct de vedere clinic pentru farmacocinetica semaglutidei sau a insulinei icodec.

Absorbție

În studiile de farmacologie clinică, expunerea totală (biodisponibilitatea relativă) a insulinei icodec și a semaglutidei nu a fost afectată într-o manieră relevantă clinic atunci când a fost administrată ca insulină icodec/semaglutidă în comparație cu administrarea separată de insulină icodec și semaglutidă.

Nu s-au observat diferențe relevante clinic în ceea ce privește concentrația maximă estimată și timpul până la concentrația maximă de insulină icodec în urma administrării de insulină icodec/semaglutidă și administrării separate de insulină icodec.

Concentrația maximă de semaglutidă a fost mai mare (de până la 2 ori după administrarea unei doze unice și estimată la de 1,5 ori la starea de echilibru), iar timpul până la concentrația maximă a apărut mai devreme după administrarea de insulină icodec/semaglutidă comparativ cu administrarea separată de semaglutidă.

Distribuție

Insulina icodec și semaglutida sunt legate extensiv de proteinele plasmatice (>99% pentru ambele).

Metabolizare

Degradarea insulinei icodec este similară cu cea a insulinei umane; toți metaboliții formați sunt inactivi.

Semaglutida este metabolizată în proporție foarte mare prin clivarea proteolitică a catenei peptidice și beta-oxidarea secvențială a lanțului lateral al acidului gras. Se estimează că endopeptidaza neutră (NEP) este implicată în metabolizarea semaglutidei.

Eliminare

Insulina icodec și semaglutida au un timp de înjumătățire prin eliminare de aproximativ 1 săptămână după administrarea subcutanată.

Într-un studiu cu administrare subcutanată a unei doze unice de semaglutidă marcată radioactiv, s-a constatat că principalele căi de excreție ale compusului semaglutidic au fost prin urină și materii fecale; aproximativ 2/3 din compusul semaglutidic au fost excretate prin urină și aproximativ 1/3 în materiile fecale. Aproximativ 3% din doză a fost excretată sub formă de semaglutidă nemetabolizată prin urină. La pacienții cu diabet zaharat de tip 2, clearance-ul semaglutidei a fost de aproximativ 0,05 l/oră. Având un timp de înjumătățire plasmatică prin eliminare de aproximativ 1 săptămână, semaglutida va fi prezentă în circulația sanguină timp de aproximativ 5 săptămâni după administrarea ultimei doze.

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la insulină icodec crește proporțional cu doza de insulină icodec/semaglutidă în intervalul de doze studiat (40-350 U). Expunerea la semaglutidă crește aproximativ proporțional cu doza de insulină icodec/semaglutidă în intervalul de doză studiat (0,1-1 mg).

Grupe speciale de pacienți

Vârsta, sexul și originea etnică

Vârsta (22-87 ani), sexul, rasa (albă, neagră sau afro-americană, chineză, japoneză și alte populații asiatice) și etnia (hispanică sau latino-americană, non-hispanică sau non-latino) nu au avut niciun efect relevant clinic asupra farmacocineticii insulinei icodec/semaglutidă pe baza rezultatelor unei analize farmacocinetice populaționale.

Insuficiență renală

În general, pe baza analizei farmacocineticii populaționale, se păstrează proprietățile farmacocinetice ale insulinei icodec și ale semaglutidei după administrarea insulinei icodec/semaglutidă și nu există nicio diferență relevantă clinic între participanții cu funcție renală normală și pacienții cu insuficiență renală, deși experiența la pacienții cu boală renală în stadiu terminal este limitată.

Insulină icodec

Nu există nicio diferență în farmacocinetica insulinei icodec între participanții sănătoși și pacienții cu insuficiență renală.

Semaglutidă

Insuficiența renală nu afectează farmacocinetica semaglutidei într-o manieră relevantă clinic. Acest lucru a fost demonstrat în cazul administrării subcutanate a unei doze unice de semaglutidă 0,5 mg la pacienți cu grade diferite de insuficiență renală (ușoară, moderată, severă sau pacienți dializați) comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. De asemenea, acest lucru a fost demonstrat la subiecții cu diabet zaharat de tip 2 și cu insuficiență renală, pe baza datelor din studiile de fază 3a, deși experiența la pacienții cu boală renală în stadiu terminal a fost limitată.

Insuficiență hepatică

Insulină icodec

Nu există diferențe în ceea ce privește farmacocinetica insulinei icodec între subiecții sănătoși și participanții cu insuficiență hepatică.

Semaglutidă

Insuficiența hepatică nu influențează expunerea la semaglutidă. Farmacocinetica semaglutidei a fost evaluată la pacienți cu grade diferite de insuficiență hepatică (ușoară, moderată, severă), în comparație cu participanți cu funcție hepatică normală, într-un studiu clinic în care s-a administrat o doză unică subcutanată de semaglutidă 0,5 mg.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice privind insulina icodec/semaglutidă nu au evidențiat nicio preocupare de siguranță pentru om pe baza studiilor privind toxicitatea după doze repetate.

Insulină icodec

Datele non-clinice privind insulina icodec monocomponentă nu au evidențiat nicio preocupare de siguranță pentru om pe baza studiilor privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau toxicitatea asupra funcției de reproducere. Raportul dintre potența mitogenă și cea metabolică pentru insulina icodec este comparabil cu cel al insulinei umane.

Semaglutidă

Datele non-clinice privind mono-componenta semaglutidă nu au evidențiat nicio preocupare de siguranță pentru om pe baza studiilor privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate sau genotoxicitatea.

Tumorile tiroidiene non-letale din celule C observate la rozătoare sunt un efect de clasă pentru agonistii receptorului GLP-1. În studiile pentru determinarea caracterului cancerigen, efectuate pe o durată de 2 ani la șobolani și șoareci, semaglutida a provocat tumori non-letale din celule C la expuneri relevante clinic. Nu au fost observate alte tumori apărute în urma tratamentului. Tumorile din celule C la rozătoare apar printr-un mecanism non-genotoxic, mediat de un receptor specific al GLP-1, la care rozătoarele sunt deosebit de sensibile. Relevanța pentru om este considerată a fi mică, dar nu poate fi exclusă complet.

În studiile de fertilitate efectuate la șobolan, semaglutida nu a afectat performanța de împerechere sau fertilitatea la șobolani masculi. La femelele șobolan, s-a observat o creștere a duratei ciclului estral și o ușoară scădere a numărului de corpi luteali (ovulații), la doze asociate cu scăderea ponderală maternă.

În studiile de dezvoltare embrio-fetală efectuate la șobolan, semaglutida a determinat embriotoxicitate la valori sub expunerile relevante clinic. Semaglutida a determinat reduceri semnificative ale greutății corporale materne, precum și reducerea supraviețuirii și creșterii embrionare. La fetus s-au observat malformații scheletale și viscerale majore, incluzând efecte asupra oaselor lungi, coastelor, vertebrelor, cozii, vaselor de sânge și ventriculilor cerebrali. La șobolan, evaluările mecanismelor au indicat că embriotoxicitatea a implicat o afectare mediată de receptorul GLP-1 a alimentării cu nutrienți a embrionului în sacul vitelin. Datorită diferențelor anatomice și funcționale ale sacului vitelin între specii și datorită lipsei expresiei receptorului GLP-1 în sacul vitelin la primatele non-umanoide, se consideră că este puțin probabil ca acest mecanism să fie relevant pentru om. Cu toate acestea, nu poate fi exclus un efect direct al semaglutidei asupra fătului.

În studiile de toxicitate asupra dezvoltării efectuate la iepuri și maimuțe *Cynomolgus*, a fost observată o creștere a incidenței avorturilor și o incidență ușor crescută a anomaliilor fetale, la expuneri relevante clinic. Constatările au coincis cu o reducere marcată a greutății corporale materne de până la 16%. Nu se cunoaște dacă aceste efecte sunt legate de scăderea consumului alimentar matern, ca efect direct al GLP-1.

Creșterea și dezvoltarea postnatală au fost evaluate la maimuțele *Cynomolgus*. Puii au fost puțin mai mici la naștere, dar au recuperat în timpul perioadei de alăptare.

La puii de șobolan, semaglutida a determinat maturizare sexuală întârziată atât la masculi, cât și la femele. Aceste întârzieri nu au avut niciun impact asupra fertilității și capacității de reproducere, indiferent de sex, sau asupra capacității femelelor de a menține sarcina.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acetat de zinc
Glicerol (E 422)
Fenol
Metacrezol
Clorură de sodiu
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului) (E524)
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) (E507)
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

Kyinsu nu trebuie adăugat în lichidele de perfuzie.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani.

Perioada de valabilitate după prima deschidere a stiloului injector

După prima utilizare sau dacă este transportat ca rezervă, medicamentul poate fi păstrat timp de maximum:

- 6 săptămâni (Kyinsu (700 unități + 2 mg)/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut (0,43 ml)).
- 8 săptămâni (Kyinsu (700 unități + 2 mg)/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut (1,5 ml și 1 ml)).

A se păstra la temperaturi sub 30 °C.

Poate fi păstrat la frigider (2 °C – 8 °C).

A se păstra stiloul injector acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Înainte de prima deschidere

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela. A se păstra la distanță de elementul de răcire.

A se păstra stiloul injector acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

După prima utilizare sau când este păstrat ca rezervă

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după prima deschidere, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

0,43 ml, 1 ml sau 1,5 ml soluție injectabilă în cartuș (sticlă tip 1) cu piston (clorobutil) și un strat de cauciuc laminat (bromobutil) conținută într-un stilou injector preumplut, multidoză, de unică folosință, confecționat din polipropilenă, polioximetilenă, policarbonat-acrilonitril butadien-stiren și acrilonitril-butadien-stiren.

Stiloul injector preumplut este conceput pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință cu o grosime de 30G, 31G, și 32G și cu o lungime de până la 8 mm.

Corpul stiloului injector este verde, iar eticheta stiloului este roz cu un chenar de culoare albastră, care evidențiază concentrația medicamentului. Ambalajul exterior este roz și are concentrația medicamentului indicată într-un chenar de culoare albastră.

Mărimile ambalajului

Stilou preumplut Kyinsu ce conține insulină icodec 300 unități și semaglutidă 0,86 mg în 0,43 ml soluție

- 1 stilou injector preumplut fără ace.
- 1 stilou injector preumplut cu 6 ace NovoFine Plus de unică folosință.

Stilou injector preumplut Kyinsu ce conține insulină icodec 700 unități și semaglutidă 2 mg în 1 ml soluție

- 1 stilou injector preumplut fără ace.
- 1 stilou injector preumplut cu 9 ace de unică folosință NovoFine Plus.

Stilou injector preumplut Kyinsu ce conține insulină icodec 1050 unități și semaglutidă 3 mg în 1,5 ml soluție

- 1 stilou injector preumplut fără ace.
- 1 stilou injector preumplut cu 9 ace de unică folosință NovoFine Plus.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Stiloul injector preumplut poate fi utilizat numai de către o singură persoană.

Kyinsu nu trebuie utilizat dacă soluția nu este limpede și incoloră sau aproape incoloră.

Kyinsu nu trebuie utilizat dacă a fost congelat.

Trebuie să atașați întotdeauna un ac nou înainte de fiecare utilizare.

Acele nu trebuie reutilizate. Acele trebuie eliminate imediat după utilizare.

În cazul blocării acelor, pacienții trebuie să respecte indicațiile descrise în instrucțiunile de utilizare care însoțesc prospectul.

Pentru instrucțiuni detaliate cu privire la utilizare, a se vedea prospectul.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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 PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/en>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI
FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANTELOR BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanțelor biologice active

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

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriilor

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

- **Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului**

DAPP va furniza un ghid educațional înainte de lansare, vizând toți pacienții care vor fi tratați cu Kyinsu. Ghidul educațional are scopul de a crește gradul de conștientizare și de a descrie punctele cheie de utilizare pentru a reduce la minimum riscul de erori de medicație din cauza confuziilor și în timpul trecerii de la altă terapie injectabilă pentru diabet la Kyinsu o dată pe săptămână, la adulții cu diabet zaharat de tip 2.

Ghidul educațional conține informații și instrucțiuni referitoare la următoarele elemente cheie:

Pentru erori de medicație în timpul trecerii de la altă terapie injectabilă pentru diabet:

- Instrucțiuni care afirmă că ajustarea dozei de Kyinsu este diferită de alte tratamente injectabile pentru diabet.
- Instrucțiuni pentru respectarea strictă a schemei de dozare săptămânale, așa cum a fost prescrisă de profesionistul din domeniul sănătății.
- Instrucțiuni pentru a verifica câte trepte de doze au fost selectate înainte de injectarea dozei săptămânale.
- Instrucțiuni pentru a utiliza întotdeauna contorul de doze și indicatorul de doză pentru a selecta doza. Nu numărați clicurile dispozitivului pentru a selecta doza.

Pentru erori de medicație cauzate de greșeli :

- Instrucțiuni pentru verificarea permanentă a etichetei produsului înainte de fiecare injectare, pentru a evita confuziile accidentale între Kyinsu și alte tratamente injectabile antidiabetice.

DAPP trebuie să convină asupra conținutului final al ghidului educațional împreună cu un plan de comunicare, împreună cu autoritatea națională competentă din fiecare stat membru, înainte de distribuirea ghidului educațional în statul membru.

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Kyinsu (700 unități + 2 mg)/ml soluție injectabilă în stilou injector preumplut
insulină icodec/semaglutidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚELOR ACTIVE

1 ml soluție conține insulină icodec 700 unități și semaglutidă 2 mg.

Fiecare stilou injector preumplut conține insulină icodec 300 unități și semaglutidă 0,86 mg în 0,43 ml soluție.

Fiecare stilou injector preumplut conține insulină icodec 700 unități și semaglutidă 2 mg în 1 ml soluție.

Fiecare stilou injector preumplut conține insulină icodec 1050 unități și semaglutidă 3 mg în 1,5 ml soluție.

10 trepte de doză conțin insulină icodec 10 unități și semaglutidă 0,029 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Acetat de zinc, glicerol, fenol, metacrezol, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă
FlexTouch

1 stilou injector preumplut x 0,43 ml

1 stilou injector preumplut x 0,43 ml și 6 ace de unică folosință

1 stilou injector preumplut x 1 ml

1 stilou injector preumplut x 1 ml și 9 ace de unică folosință

1 stilou injector preumplut x 1,5 ml

1 stilou injector preumplut x 1,5 ml și 9 ace de unică folosință

5. MODUL ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
administrare subcutanată

o dată pe săptămână

Stiloul indică treptele de doză.
O diviziune este egală cu 10 trepte de doză.

Deschideți aici

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTE ATENȚIONĂRI SPECIALE, DACĂ SUNT NECESARE

A se utiliza numai soluția limpede, incoloră sau aproape incoloră.
A se utiliza de către o singură persoană.
A se utiliza întotdeauna un ac nou pentru fiecare injecție.
Acele nu sunt incluse.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP/

După prima utilizare: A se utiliza în decurs de 6 săptămâni (stilou injector preumplut de 0,43 ml)

După prima utilizare: A se utiliza în decurs de 8 săptămâni (stilouri injectoare preumplute de 1 ml și 1,5 ml)

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C)
A nu se congela

După prima utilizare:
A se păstra la temperaturi sub 30 °C
Poate fi păstrat la frigider (2 °C – 8 °C)
Păstrați stiloul injector acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Aruncați acul în siguranță după fiecare injecție

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/25/1992/001 1 stilou injector preumplut x 0,43 (ml fără ace)
EU/1/25/1992/002 1 stilou injector preumplut x 0,43 ml (cu 6 ace de unică folosință)
EU/1/25/1992/003 1 stilou injector preumplut x 1 ml (ml fără ace)
EU/1/25/1992/004 1 stilou injector preumplut x 1 ml (cu 9 ace de unică folosință)
EU/1/25/1992/005 1 stilou injector preumplut x 1,5 ml (ml fără ace)
EU/1/25/1992/006 1 stilou preumplut x 1,5 ml (cu 9 ace de unică folosință)

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Kyinsu

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA STILOULUI INJECTOR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

Kyinsu (700 unități + 2 mg)/ml soluție injectabilă
insulină icodec/semaglutidă
FlexTouch
s.c.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

administrare subcutanată
o dată pe săptămână

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Novo Nordisk A/S

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Kyinsu (700 unități + 2 mg)/ml soluție injectabilă în stilou injector (pen) preumplut insulină icodec / semaglutidă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament, deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Kyinsu și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kyinsu
3. Cum să utilizați Kyinsu
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Kyinsu
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Kyinsu și pentru ce se utilizează

Kyinsu este un medicament pentru diabet care conține două substanțe active:

- Insulină icodec: un substitut de insulină care are același mod de acțiune ca insulina produsă în mod natural, dar acționează pentru o perioadă mai lungă de timp. Aceasta ajută la controlul cantității de zahăr din sânge.
- Semaglutidă: o substanță ce acționează în mod similar cu hormonul analog al peptidei umane 1, asemănătoare glucagonului (GLP-1). Acesta reduce nivelul glicemiei atunci când este prea ridicat.

Kyinsu este utilizat pentru controlul nivelurilor ridicate de zahăr în sânge la adulții cu diabet zaharat de tip 2 care nu sunt controlați cu insulină bazală sau cu peptida umană 1 asemănătoare glucagonului (GLP-1). Kyinsu este utilizat pentru tratarea diabetului în plus față de regimul alimentar, exercițiile fizice și medicamentele pentru diabet administrate oral (luate pe cale orală).

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Kyinsu

Nu utilizați Kyinsu

- dacă sunteți alergic la insulină icodec, semaglutidă sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Kyinsu, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă:

- aveți diabet zaharat de tip 1 - o afecțiune în care organismul dumneavoastră nu produce suficientă insulină.
- aveți cetoacidoză diabetică - o complicație care cauzează excesul de acid din sânge.
- aveți glicemia scăzută Aceasta poate apărea atunci când doza dumneavoastră de Kyinsu este prea mare, dacă omiteți o masă sau dacă ați efectuat exerciții fizice neplanificate și intense - urmați sfaturile de la sfârșitul acestui prospect, la secțiunea „Glicemie prea mică (hipoglicemie)”.
- aveți glicemia ridicată - urmați recomandările de mai jos de la „Concentrație prea mare de zahăr în sânge (hiperglicemie)”.
- aveți insuficiență cardiacă severă.
- luați pioglitazonă. Atunci când pioglitazona este utilizată împreună cu insulina, aceasta necesită o atenție specială - consultați „Kyinsu împreună cu alte medicamente ” de mai jos.
- aveți probleme cu ochii. Îmbunătățirea rapidă a controlului glicemic poate duce la o agravare temporară a retinopatiei diabetice. Această afecțiune oculară poate cauza pierderea vederii și orbire la persoanele cu diabet. Discutați cu medicul dumneavoastră dacă aveți probleme cu ochii.

Asigurați-vă că utilizați medicamentul potrivit. Verificați întotdeauna eticheta stiloului injector înainte de fiecare injectare pentru a evita confuziile dintre Kyinsu și alte medicamente. Utilizatorii nevăzători sau cu vedere slabă trebuie să primească ajutor de la o persoană cu vedere bună, instruită în utilizarea stiloului injector preumplut.

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale **în timpul tratamentului** cu Kyinsu dacă aveți:

- durere severă și continuă în zona stomacului. Acesta poate fi un semn al inflamării pancreasului (pancreatită acută).
- pierderea de lichide din organism (deshidratare), de exemplu în caz de vărsături și diaree. Este important să beți multe lichide, în special în primele săptămâni de tratament cu Kyinsu. Acest lucru este deosebit de important mai ales dacă aveți probleme cu rinichii.
- modificări ale pielii la locul injectării. Locul de injectare trebuie schimbat în mod regulat pentru a preveni modificările la nivelul pielii, cum ar fi apariția de noduli sub piele. Astfel de modificări includ îngroșarea sau subțierea pielii sau nodulii sub sub piele. Este posibil ca Kyinsu să nu funcționeze foarte bine dacă injectați într-o zonă cu noduli (vezi pct. 3 „Cum să utilizați Kyinsu”). Contactați medicul dacă vă injectați în prezent într-o zonă cu noduli înainte de a începe injectarea într-o altă zonă.. Medicul dumneavoastră vă poate recomanda să vă verificați glicemia mai atent și să ajustați doza de Kyinsu sau de alte medicamente pentru diabet.

Trecerea de la alte medicamente injectabile pentru diabet

Este important să verificați întotdeauna dacă vă injectați doza prescrisă atunci când treceți de la alte medicamente injectabile pentru diabet la Kyinsu o dată pe săptămână. Respectați întotdeauna recomandările medicului dumneavoastră cu privire la cantitatea de medicament pe care trebuie să o injectați (vezi pct. 3). Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă nu sunteți sigur cum să utilizați Kyinsu.

Alimente sau lichide care ajung în plămâni în timpul anesteziei

Unii pacienți care luau medicamente precum semaglutida (una dintre substanțele din Kyinsu) au avut probleme cu alimentele sau lichidele din stomac care le intrau în plămâni în timp ce se aflau sub anestezie generală sau sedare profundă. Spuneți profesionistului din domeniul sănătății că luați Kyinsu înainte de a vi se efectua o procedură care necesită anestezie generală sau sedare profundă.

Anticorpi la Kyinsu

Tratamentul cu Kyinsu poate determina organismul să producă anticorpi la insulină sau la hormonul GLP-1. În cazuri foarte rare, acest lucru poate necesita schimbarea dozei de Kyinsu.

Copii și adolescenți

Nu administrați acest medicament copiilor și adolescenților cu vârsta sub 18 ani. Nu există experiență în utilizarea Kyinsu la această grupă de vârstă.

Kyinsu împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale dacă utilizați, ați utilizat recent sau s-ar putea să utilizați orice alte medicamente. Anumite medicamente au efect asupra nivelului zahărului din sânge, ceea ce înseamnă că doza dumneavoastră de Kyinsu trebuie modificată.

Dacă utilizați **insulină bazală sau tratament cu agonist al receptorului GLP-1**, discutați cu medicul dumneavoastră despre când trebuie să opriți tratamentul cu insulină bazală și cu agonistul receptorului GLP-1 înainte de a începe tratamentul cu Kyinsu.

Mai jos sunt enumerate cele mai frecvente medicamente care pot afecta tratamentul dumneavoastră cu Kyinsu.

Este posibil să aveți nevoie de o doză mai mică, dacă luați:

- alte medicamente antidiabetice (pe cale orală sau injectabilă)
- sulfonamide – pentru infecții bacteriene
- steroizi anabolizanți (precum testosteronul)
- beta-blocante – pentru hipertensiune arterială, boli de inimă sau alte boli. Acestea pot îngreuna depistarea semnelor de avertizare care arată o concentrație mică de zahăr în sânge (vezi informațiile din chenarul de la sfârșitul acestui prospect. Semne ale concentrației mici de zahăr în sânge)
- acid acetilsalicilic și medicamente numite „salicilați” – pentru durere și febră ușoară
- inhibitori ai monoaminooxidazei – pentru depresie sau boala Parkinson
- inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (IECA), pentru anumite probleme de inimă sau pentru tensiune arterială mare.

Aceste medicamente pot determina scăderea nivelului de zahăr din sânge (hipoglicemie) atunci când le utilizați în combinație cu Kyinsu.

Este posibil să aveți nevoie de o doză mai mare de Kyinsu dacă luați:

- danazol – medicament care afectează ovulația
- contraceptive orale
- hormoni tiroidieni - pentru probleme ale glandei tiroide
- hormon de creștere - pentru deficiențe ale hormonului de creștere
- glucocorticoizi (cum este cortizonul) - pentru inflamații
- simpatomimetice, cum ar fi epinefrina (adrenalina), salbutamolul sau terbutalina – pentru astm
- tiazide - pentru tensiune arterială mare sau dacă organismul reține prea multă apă (retenție de apă).

Aceste medicamente pot determina creșterea nivelului de zahăr din sânge (hiperglicemie) atunci când le luați împreună cu Kyinsu.

Warfarină și alte medicamente similare administrate pe cale orală **pentru a reduce coagularea sângelui**. Este posibil să fie nevoie să efectuați analize de sânge frecvente pentru a verifica cât de repede se coagulează sângele dumneavoastră.

Octreotidă și lanreotidă – pentru acromegalie, o boală rară care implică excesul de hormon de creștere. Acestea pot duce la creșterea sau la scăderea valorilor glicemiei.

Pioglitazonă - un medicament pentru diabet administrat pe cale orală pentru diabetul zaharat de tip 2. Unii pacienți care au de mult timp diabet zaharat de tip 2 și boli de inimă sau care au avut un accident vascular cerebral și care au fost tratați cu pioglitazonă și insulină, au dezvoltat insuficiență cardiacă. Informați-vă medicul imediat cu privire la semnele de insuficiență cardiacă, cum ar fi senzația de lipsă de aer, oboseală, retenție de lichide, creștere în greutate, umflarea gleznei.

Kyinsu împreună cu alcool

Nivelul glicemiei dumneavoastră poate fie să crească, fie să scadă dacă consumați alcool. Trebuie să vă verificați nivelul zahărului în sânge mai des decât de obicei atunci când consumați alcool.

Sarcina și alăptarea

Acest medicament nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, deoarece nu se cunoaște dacă afectează fătul. Prin urmare, se recomandă utilizarea contracepției în timpul utilizării acestui medicament. Dacă doriți să rămâneți însărcinată, discutați cu medicul dumneavoastră despre cum să schimbați tratamentul, deoarece trebuie să încetați să utilizați acest medicament cu cel puțin 2 luni înainte.

Nu se cunoaște dacă acest medicament se excretă în laptele uman și nu poate fi exclus un risc pentru copil. Prin urmare, Kyinsu nu este recomandat în timpul alăptării. Medicul va decide dacă trebuie să opriți tratamentul cu acest medicament sau să alăptați.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Kyinsu nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje, dar vă modifică nivelul glicemiei. O concentrație prea mică de zahăr în sânge sau prea mare poate afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce autovehicule și de a folosi utilaje. De asemenea, vă poate reduce capacitatea de concentrare sau de reacție, ceea ce poate reprezenta un pericol pentru dumneavoastră sau pentru ceilalți. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale pentru îndrumări dacă:

- vi se întâmplă adesea să vă scadă glicemia.
- aveți dificultăți în a recunoaște o hipoglicemie.

Kyinsu conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Kyinsu

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul. Discutați cu medicul dumneavoastră, cu farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Kyinsu se administrează **o dată pe săptămână**.

- Injectați Kyinsu în aceeași zi a săptămânii. Pentru a vă ajuta să vă amintiți să vă injectați acest medicament o singură dată pe săptămână, se recomandă să notați ziua aleasă într-un calendar.
- Puteți utiliza medicamentul în orice moment al zilei.

Cât de mult trebuie să injectați

Împreună cu medicul dumneavoastră, veți decide:

- de cât Kyinsu veți avea nevoie în fiecare săptămână
- când să vă măsurați valoarea glicemiei
- când trebuie să vă schimbați doza - medicul dumneavoastră vă poate modifica doza în funcție de nivelul glicemiei
- dacă tratamentul necesită ajustări când utilizați alte medicamente.

Doza maximă săptămânală recomandată este de 350 trepte de doză.

Cum se administrează Kyinsu

Kyinsu este un stilou injector preumplut, cu posibilitate de selectare a dozei.

- Kyinsu se administrează sub formă de injecție sub piele (injecție subcutanată). A nu se injecta într-o venă sau într-un mușchi.
 - Cele mai bune locuri de injectare sunt partea anterioară a coapselor, partea superioară a brațelor sau abdomenul.

- Schimbați zona în care injectați de fiecare dată pentru a reduce riscul de formare a nodulilor sub piele și a cojilor pe piele (vezi pct. 2 și 4).
- Folosiți întotdeauna un ac nou pentru fiecare injecție. Reutilizarea acelor poate crește riscul blocării acelor ceea ce poate duce la administrarea unor doze necorespunzătoare. Aruncați acul în condiții de siguranță după fiecare utilizare.
- Nu utilizați o seringă pentru a extrage soluția din stiloul injector, pentru a evita erorile de dozare și potențialul supradozaj.
- Kyinsu se administrează în trepte de doză (scala gradată). Contorul de doze al stiloului injector indică treptele de doză pe scala gradată.
- Stilourile injectoare preumplute Kyinsu pot furniza următoarele doze:
 - Stiloul injector preumplut de 0,43 ml poate furniza între 10 și 300 trepte de doză într-o singură injecție, fiecare gradație având 10 trepte de doză.
 - Stiloul injector preumplut de 1 ml poate furniza între 10 și 350 trepte de doză într-o singură injecție, fiecare gradație având 10 trepte de doză.
 - Stiloul injector preumplut de 1,5 ml poate furniza între 10 și 350 trepte de doză într-o singură injecție, fiecare gradație având 10 trepte de doză.
- 10 trepte de doză conțin insulină icodec 10 unități și semaglutidă 0,029 mg..

Verificați întotdeauna eticheta stiloului injector înainte de a vă injecta medicamentul, pentru a vă asigura că utilizați stiloul injector corect.

Dacă sunteți nevăzător/oare sau aveți probleme în a citi contorul de doze al stiloului injector, nu utilizați acest stilou injector fără asistență. Solicitați asistență unei persoane cu vederea bună și care este instruită în utilizarea stiloului injector.

Înainte de a utiliza Kyinsu pentru prima dată, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va arăta modul de injectare.

Citiți cu atenție „Instrucțiunile de utilizare” de pe cealaltă parte a acestui prospect și utilizați stiloul injector conform descrierii.

Nu utilizați Kyinsu

- în pompe de infuzie cu insulină
- dacă stiloul injector este deteriorat sau dacă nu a fost depozitat corect (vezi pct. 5).
- dacă în soluție există particule vizibile - soluția trebuie să fie limpede și incoloră.

Dacă aveți afecțiuni ale rinichilor sau ale ficatului

Este posibil să fie necesar să vă verificați nivelul glicemiei mai des. Adresați-vă medicului dumneavoastră cu privire la modificarea dozei.

Dacă utilizați mai mult Kyinsu decât trebuie

Glicemia dumneavoastră poate să scadă sau puteți prezenta greață sau vărsături. Dacă glicemia dumneavoastră scade, consultați recomandările din informațiile din cutia de la sfârșitul acestui prospect –“Concentrație prea mică de zahăr în sânge (hipoglicemie)”.

Dacă uitați să utilizați Kyinsu

- Dacă au trecut 3 zile sau mai puțin după ce ar fi trebuit să injectați Kyinsu, injectați imediat ce vă amintiți. Apoi injectați următoarea doză în ziua obișnuită de injectare.
- Dacă au trecut mai mult de 3 zile după ce ar fi trebuit să injectați Kyinsu, injectați imediat ce vă amintiți. Trebuie să vă injectați următoarea doză de Kyinsu la o săptămână după ce ați injectat doza omisă. Dacă doriți să reveniți la ziua obișnuită de injectare, puteți face acest lucru, de comun acord cu medicul dumneavoastră, prin prelungirea intervalului dintre următoarele doze.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să utilizați Kyinsu

Nu încetați să utilizați Kyinsu fără acordul medicului dumneavoastră. Dacă încetați să utilizați Kyinsu, valorile glicemiei dumneavoastră pot crește (hiperglicemie) și puteți dezvolta cetoacidoză. Vezi sfaturile din informațiile din chenarul de la sfârșitul acestui prospect - Concentrație prea mare de zahăr în sânge (hiperglicemie).

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții adverse grave

- **concentrație scăzută de zahăr în sânge (hipoglicemie)** - foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)
 - Glicemia scăzută poate fi foarte gravă.
 - În cazul în care concentrația de zahăr din sânge scade prea mult, puteți să leșinați.
 - Nivelul sever scăzut al glicemiei poate cauza leziuni cerebrale și poate pune viața în pericol.

Încercați să vă creșteți nivelul glicemiei imediat dacă prezentați semne de hipoglicemie (vezi recomandarea „Concentrație prea mică de zahăr în sânge (hipoglicemie)” de mai jos).
- **leziuni ale retinei ochilor (complicații ale retinopatiei diabetice), care pot cauza probleme de vedere** - frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)
Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă aveți probleme oculare, cum ar fi modificări ale vederii, în timpul tratamentului cu acest medicament.
- **modificări ale pielii la locul injectării (lipodistrofie, amiloidoză cutanată)** - rare (pot afecta mai mult de 1 din 1000 de persoane)
Dacă injectați acest medicament prea des în același loc:
 - pielea se poate contracta sau îngroșa
 - nodulii de sub piele pot fi cauzati și de acumularea unei proteine numite amiloid.

Este posibil ca acest medicament să nu acționeze corespunzător dacă este injectat într-o zonă cu noduli sau o zonă subțiată ori îngroșată. Schimbați locul de administrare a injecției la fiecare administrare, pentru a preveni aceste modificări ale pielii.
- **reacții alergice severe (reacții anafilactice)** - rare (pot afecta mai mult de 1 din 1000 de persoane)
Trebuie să solicitați imediat ajutor medical și să informați imediat medicul dacă aveți simptome cum sunt probleme la respirație, umflare a feței, buzelor, limbii și/sau gâtului cu dificultăți la înghițire și bătăi rapide ale inimii.

Alte reacții adverse

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- stare de rău (greață)
- diaree.

Frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- reacții de hipersensibilitate, cum ar fi erupțiile cutanate sau mâncărimea
- scăderea poftei de mâncare
- durere de cap
- amețeală
- bătăi rapide ale inimii
- vărsături
- durere de stomac (dureri abdominale)

- balonarea stomacului (meteorism)
- constipație
- indigestie (dispepsie)
- inflamația stomacului (gastrită)
- reflux sau arsuri la stomac – („boală de reflux gastroesofagian”)
- râgâieli (eructații)
- gaze (flatulență)
- oboseală
- creștere a valorilor din sânge ale enzimelor pancreatice.

Mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 persoane)

- perceperea unui gust diferit al alimentelor sau băuturilor (disgeuzie)
- inflamația pancreasului (pancreatită acută)
- o întârziere în golirea stomacului
- pietre în vezica biliară (litiază biliară)
- reacții la nivelul locului de injectare
- umflare în special a gleznelor și labelor picioarelor din cauza retenției de lichide (edem periferic).

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- obstrucție intestinală
- umflarea feței, a buzelor, a limbii și/sau a gâtului cu dificultăți la înghițire (angioedem).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Kyinsu

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta stiloului injector și pe cutie după „EXP”. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Înainte de prima deschidere

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela. A se păstra la distanță de elementul de răcire.

A se păstra stiloul injector acoperit cu capacul pentru a fi protejat de lumină.

După prima utilizare sau când este păstrat ca rezervă

Puteți păstra stiloul injector preumplut Kyinsu la temperatura camerei (sub 30 °C) sau la frigider (2 °C – 8 °C) timp de până la:

- 6 săptămâni (stilou injector preumplut de 0,43 ml)
sau
- 8 săptămâni (stilouri injectoare preumplute de 1 ml și 1,5 ml).

Nu utilizați acest medicament dacă observați că soluția nu este limpede și incoloră sau aproape incoloră.

Nu utilizați acest medicament dacă a fost congelat.

Păstrați întotdeauna stiloul injector acoperit cu capacul atunci când nu îl utilizați, pentru a fi protejat de lumină.

Acest medicament este destinat utilizării de către o singură persoană.

Trebuie să atașați întotdeauna un ac nou înainte de fiecare utilizare.

Acele nu trebuie reutilizate. Acele trebuie eliminate imediat după utilizare.

În cazul blocării acelor, trebuie să respectați indicațiile descrise în instrucțiunile de utilizare de pe cealaltă față a prospectului.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Kyinsu

- Substanțele active sunt insulina icodec și semaglutida. Fiecare ml de soluție conține insulină icodec 700 unități și semaglutidă 2 mg.
 - Kyinsu (700 unități + 2 mg)/ml (0,43 ml) conține insulină icodec 300 unități și semaglutidă 0,86 mg.
 - Kyinsu (700 unități + 2 mg)/ml (1 ml) conține insulină icodec 700 unități și semaglutidă 2 mg.
 - Kyinsu (700 unități + 2 mg)/ml (1,5 ml) conține insulină icodec 1050 unități icodec și semaglutidă 3 mg.
- Celelalte componente sunt acetat de zinc, glicerol, fenol, metacrezol, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului) și apă pentru preparate injectabile (vezi pct. 2 „Kyinsu conține sodiu”).

Cum arată Kyinsu și conținutul ambalajului

Kyinsu este o soluție injectabilă limpede și incoloră sau aproape incoloră, în stilou injector (pen) preumplut.

Stiloul injector preumplut este conceput pentru a fi utilizat cu ace de unică folosință cu o grosime de 30G, 31G, și 32G și cu o lungime de până la 8 mm.

Ambalajul exterior este roz, iar concentrația medicamentului este indicată într-un chenar de culoare albastră. Corpul stiloului este verde, eticheta stiloului este roz cu un chenar de culoare albastră, care evidențiază concentrația medicamentului.

Mărimile ambalajului

- 1 stilou injector preumplut x 0,43 ml (fără ace)
- 1 stilou injector preumplut x 0,43 ml (cu 6 ace de unică folosință NovoFine Plus).
- 1 stilou injector preumplut x 1 ml (fără ace)
- 1 stilou injector preumplut x 1 ml (cu 9 ace de unică folosință NovoFine Plus).
- 1 stilou injector preumplut x 1,5 ml (fără ace)
- 1 stilou injector preumplut x 1,5 ml (cu 9 ace de unică folosință NovoFine Plus).

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

2880 Bagsvaerd

Danemarca

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <https://www.ema.europa.eu>.

HIPOGLICEMIE ȘI HIPERGLICEMIE

Efecte generale în urma tratamentului pentru diabet

Concentrație prea mică de zahăr în sânge (hipoglicemie)

Acest lucru se poate întâmpla dacă:

- consumați alcool
- utilizați prea mult Kyinsu
- faceți exerciții fizice mai mult decât de obicei
- mâncați prea puțin sau săriți o masă.

Semnele de avertizare ale unei concentrații prea mici de zahăr în sânge; acestea pot apărea brusc:

- durere de cap
- bătăi rapide ale inimii
- senzație de rău sau de foame
- transpirații reci sau piele palidă și rece
- modificări de scurtă durată ale vederii
- tremur sau senzație de nervozitate ori anxietate
- senzație neobișnuită de oboseală, slăbiciune și somnolență
- vorbire neclară, senzație de confuzie, dificultăți de concentrare.

Ce trebuie să faceți dacă aveți glicemia scăzută:

- Mâncați tablete de glucoză sau o altă gustare bogată în zahăr cum sunt dulciuri, biscuiți sau suc de fructe (este recomandat să aveți mereu la dumneavoastră tablete de glucoză sau o gustare bogată în zahăr, pentru orice eventualitate).
- Măsurați-vă glicemia, dacă este posibil, și odihniți-vă. Este posibil să fie nevoie să vă măsurați glicemia de mai multe ori. Acest lucru este necesar, deoarece este posibil ca îmbunătățirea valorii glicemiei să nu se producă imediat.
- Apoi așteptați ca semnele unei concentrații prea mici de zahăr în sânge să dispară sau până când valoarea glicemiei s-a stabilizat. Apoi reluați administrarea de insulină în mod obișnuit.

Ce trebuie să facă alte persoane în cazul în care leșinați

Spuneți tuturor persoanelor alături de care petreceți timp că aveți diabet. Spuneți-le ce s-ar putea întâmpla, inclusiv despre riscul de a leșina atunci când valorile glicemiei sunt prea mici.

Comunicați-le că, în cazul în care leșinați, trebuie:

- să vă întorcă pe o parte
- să apeleze la serviciile de asistență medicală în cel mai scurt timp
- **să nu** vă ofere alimente sau băuturi deoarece există riscul de a vă îneca.

Este posibil să vă reveniți mai rapid din leșin dacă vi se administrează glucagon. Această injecție poate fi administrată doar de către persoane care știu cum se utilizează acest medicament.

- Dacă vi se administrează glucagon, veți avea nevoie de zahăr sau de o gustare bogată în zahăr imediat ce vă reveniți.
- Dacă nu răspundeți la glucagon, va trebui să fiți tratat(ă) într-un spital.

Dacă o glicemie sever scăzută nu este tratată în timp, aceasta poate provoca leziuni cerebrale. Aceste probleme pot fi de scurtă durată sau de lungă durată. Aceste probleme pot cauza chiar decesul.

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă:

- concentrația de zahăr din sânge a scăzut atât de mult încât ați leșinat
- ați utilizat glucagon
- ați avut nivel scăzut al zahărului din sânge de câteva ori în ultimul timp.

Acest lucru este necesar, deoarece se poate impune modificarea injecțiilor dumneavoastră cu Kyinsu, a regimului alimentar sau a exercițiilor fizice.

Concentrație prea mare de zahăr în sânge (hiperglicemie)

Acest lucru se poate întâmpla dacă:

- consumați alcool
- faceți o infecție sau aveți febră
- nu ați folosit suficient Kyinsu
- mâncați mai mult sau faceți exerciții fizice mai puțin decât de obicei
- continuați să utilizați mai puțin Kyinsu decât aveți nevoie
- uitați să utilizați Kyinsu sau încetați să utilizați Kyinsu fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Semne ale unei glicemii prea crescute – acestea apar, de regulă, treptat:

- senzație de sete
- piele înroșită sau uscată
- pierdere a poftei de mâncare
- senzație de somnolență sau de oboseală
- eliminarea mai frecventă a apei
- gură uscată sau respirație fructată (acetonă)
- senzație sau stare de rău (greață sau vărsături).

Acestea pot reprezenta semne ale unei afecțiuni extrem de grave, numită cetoacidoză. Aceasta este o acumulare de acid în sânge, deoarece organismul descompune grăsimea și nu zahărul. Dacă această afecțiune nu este tratată, poate conduce la comă diabetică și, în final, la deces.

Ce trebuie să faceți dacă aveți glicemia prea mare:

- măsurați-vă valoarea glicemiei.
- testați-vă urina sau sângele pentru a depista cetone.
- apelați la serviciile de asistență medicală în cel mai scurt timp.

Instrucțiuni de utilizare

Înainte de a începe să utilizați acul și stiloul injector Kyinsu, **citiți întotdeauna cu atenție aceste instrucțiuni** și discutați cu medicul dumneavoastră, asistenta medicală sau farmacistul despre modul corect de injectare a Kyinsu.

Kyinsu este un stilou injector preumplut de unică folosință care conține o soluție injectabilă de insulină icodec și semaglutidă **(700 unități + 2 mg)/ml**.

Kyinsu este administrat în „trepte de dozare”.

Stiloul dumneavoastră injector administrează dozele în incremente (gradații) de 10 trepte de doză.

Într-o singură injecție, stiloul injector preumplut poate administra doze:

- de la 10 trepte de doză egale cu 10 unități insulină icodec + 0,029 mg semaglutidă
- până la 350 de trepte de doză egale cu 350 unități insulină icodec + 1 mg semaglutidă

Nu efectuați nicio conversie a dozei dumneavoastră. Numărul de trepte de doză format este egal cu numărul indicat de contorul de doze.

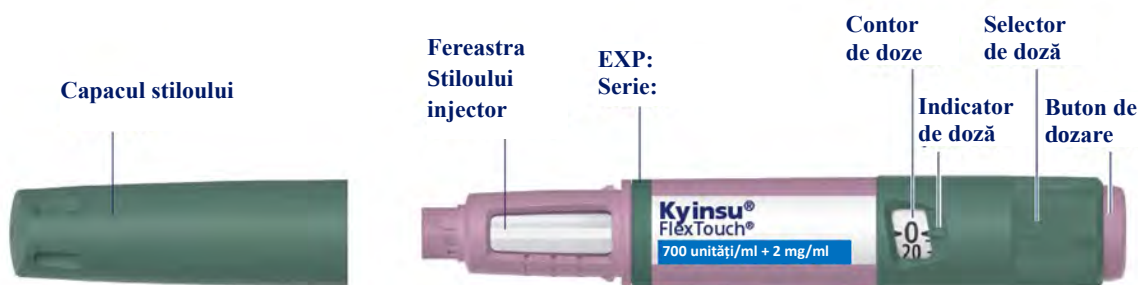
Începeți întotdeauna prin a verifica eticheta stiloului injector pentru a vă asigura că acesta conține Kyinsu (700 unități + 2 mg)/ml.

Stiloul dumneavoastră injector este conceput pentru a fi utilizat cu acele de unică folosință NovoFine Plus, NovoFine sau NovoTwist, cu o grosime de 30G, 31G și 32G și cu o lungime de până la 8 mm.

Injecție - administrare o dată pe săptămână

Stiloul injector Kyinsu

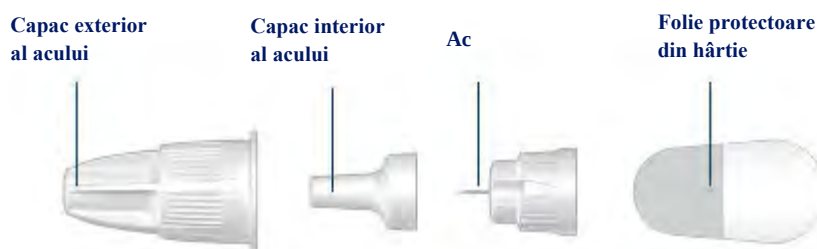
Vă rugăm să rețineți: Stiloul dumneavoastră poate fi diferit de exemplul de stilou prezentat în imagini. Aceste instrucțiuni se aplică tuturor stilourilor injectoare Kyinsu.



Despre acele dumneavoastră

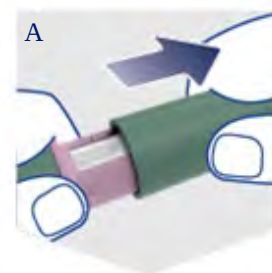
Folosiți întotdeauna un ac nou pentru fiecare injecție. Verificați debitul așa cum este descris în „Pasul 2” și utilizați un ac nou pentru fiecare injecție. Îndepărtați întotdeauna acul după fiecare utilizare.

Acul NovoFine Plus (exemplu)

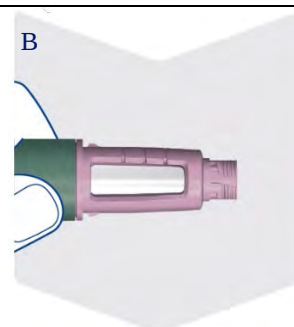


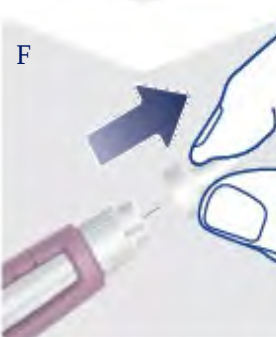
Pasul 1 Pregătiți-vă stiloul injector cu un ac nou

- Verificați numele și concentrația de pe eticheta stiloului injector pentru a vă asigura că acesta conține Kyinsu (700 unități + 2 mg)/ml.
- Scoateți capacul stiloului injector. Vezi Figura A.

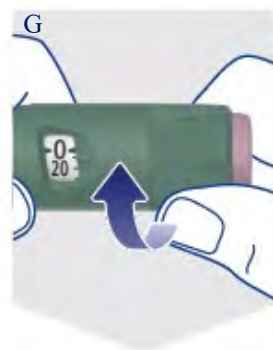


- Verificați întotdeauna dacă soluția din stilou este limpede și incoloră sau aproape incoloră.
- Priviți prin fereastra stiloului injector. Dacă soluția pare tulbure sau conține particule, nu utilizați stiloul injector. Vezi Figura B.



• Folosiți întotdeauna un ac nou pentru fiecare injecție. • Verificați folia protectoare din hârtie și capacul exterior al acului pentru deteriorări. Dacă observați orice deteriorare, acest lucru poate afecta sterilitatea. Aruncați acul și utilizați unul nou. • Luați un ac nou și rupeți folia protectoare din hârtie. • Nu atașați un ac nou la stiloul injector până când nu sunteți pregătit pentru administrarea injecției. Vezi Figura C.	C 
• Împingeți acul direct pe stiloul injector. Rotiți acul până când acesta este bine fixat. Vezi Figura D.	D 
• Acul este acoperit cu două capace. Trebuie să îndepărtați ambele capace. Dacă uitați să îndepărtați ambele capace, nu veți injecta niciun medicament. • Scoateți capacul exterior al acului și păstrați-l pentru mai târziu. Veți avea nevoie de acest capac pentru a scoate în siguranță acul din stiloul injector după injectare. Vezi Figura E. • Scoateți prin tragere capacul interior al acului și aruncați-l. Vezi Figura F. • Este posibil ca o picătură de soluție să apară la vârful acului. Acest lucru este normal, dar trebuie totuși să verificați curgerea soluției înainte de fiecare injecție. Vezi „Pasul 2”. • Nu folosiți niciodată un ac îndoit sau deteriorat.	E  F 
Pasul 2 Verificați debitul înainte de fiecare injecție	

- **Verificați întotdeauna debitul înainte de injecție.** Acest lucru vă ajută să vă asigurați că veți primi doza completă de Kyinsu.
- Rotiți selectorul dozei în sens orar până când vedeți prima gradație (**10 trepte de doză**) pe contorul de doze. Vezi Figura G.

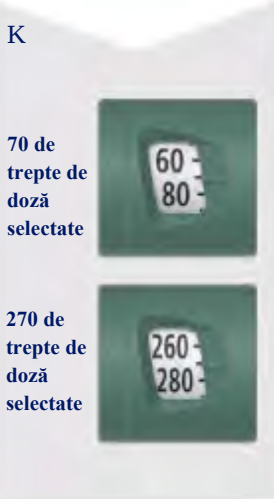
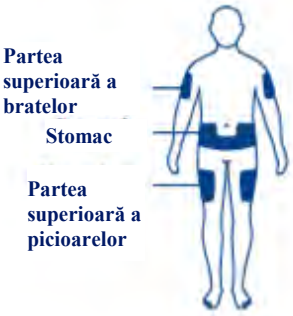


- Asigurați-vă că marcajul se aliniază cu indicatorul dozei. Vezi Figura H.



- Țineți stiloul injector cu acul îndreptat în sus.
- **Apăsați și mențineți apăsat butonul de dozare până când contorul de doze indică 0.** Cifra 0 (zero) trebuie să fie aliniată cu indicatorul de doză.
- **O picătură de soluție trebuie să apară la vârful acului.** Această picătură indică faptul că stiloul injector este gata de utilizare. Vezi Figura I.
- **Dacă nu apare nicio picătură, verificați din nou debitul.** Acest lucru trebuie făcut numai de șase ori în total.
- **Dacă în continuare nu apare nicio picătură,** este posibil să aveți un ac blocat. Schimbați acul așa cum se descrie la „Pasul 5” și „Pasul 1”.
- Apoi verificați din nou debitul.
- **Nu utilizați stiloul** dacă încă nu apare o picătură de soluție.



Pasul 3 Setați doza • Verificați dacă indicatorul dozei este setat la 0 (zero). Vezi Figura J. • Rotiți selectorul dozei pentru a selecta doza dorită conform instrucțiunilor asistentei sau medicului dumneavoastră. Contorul de doze arată doza formată în trepte de doză. • Numerele afișate pe contorul de doze vă vor ghida către doza dumneavoastră.	J 
• Stiloul dumneavoastră administrează doze în incremente de câte 10 trepte de doză, ceea ce înseamnă că doza poate fi crescută cu câte 10 trepte de doză odată. • Puteți auzi un „clic” de fiecare dată când rotiți selectorul dozei. Nu setați doza numărând numărul de clicuri pe care le auziți. • Dacă selectați o doză incorectă, puteți roti selectorul de dozare înainte sau înapoi pentru a selecta doza corectă.	
• Când doza se aliniază la indicatorul dozei, ați selectat doza. Asigurați-vă că selectați doza dorită. • Imaginile prezintă exemple privind modul de selectare corectă a dozei. Vezi Figura K. • Dacă contorul de doze se oprește înainte de a ajunge la doza prescrisă în timp ce rotiți, vezi pct. „Aveți suficient medicament?” sub aceste instrucțiuni.	K 
Alegeți locul de injectare • Alegeți un loc de injectare pe abdomen (păstrați o distanță de 5 cm față de ombilic), pe coapse sau brațe. • Vă puteți injecta în aceeași zonă a corpului în fiecare săptămână, dar asigurați-vă că nu se află în același loc în care ați făcut ultima injecție.	 Partea superioară a brațelor Stomac Partea superioară a picioarelor
Pasul 4 Injectați-vă doza	

- **Introduceți complet acul în piele.** Vezi Figura L.
- **Asigurați-vă că puteți vedea contorul de doze. Nu acoperiți contorul de doze și nu îl atingeți cu degetele.** Acest lucru ar putea opri injectarea.



- **Apăsați și mențineți apăsat butonul de dozare până când contorul de doze indică -0- (zero).**
- **Continuați să apăsați butonul de dozare cu acul în piele și numărați încet până la 6.** Cifra -0- (zero) trebuie să fie aliniată cu indicatorul de doză. Vezi Figura M. Este posibil să auziți sau să simțiți un clic atunci când contorul de doze revine la -0- (zero).



- **Scoateți acul din piele**, apoi eliberați butonul de dozare. Vezi Figura N.
- Dacă acul este îndepărtat mai devreme, este posibil să vedeți un flux de soluție care iese din vârful acului și astfel nu va fi administrată doza completă.
- Dacă apare sânge la locul de injectare, apăsați ușor pe zonă pentru a opri sângerarea.
- Este posibil să vedeți o picătură de soluție la vârful acului după injectare. Acest lucru este normal și nu vă afectează doza.



Pasul 5 După injectare

- **Introduceți cu grijă vârful acului în capacul exterior al acului pe o suprafață plană, fără să atingeți acul sau capacul exterior al acului.** Vezi Figura O.
- **După ce acul este acoperit, împingeți complet, cu atenție, capacul exterior al acului.** Neacoperirea acului cu capacul exterior al acului poate duce la înțepături.



- **Deșurubați acul** și aruncați-l cu grijă conform instrucțiunilor medicului dumneavoastră, asistentei medicale, farmacistului sau autorităților locale. Vezi Figura P.
- **Nu încercați niciodată să montați la loc capacul interior al acului.** Există riscul de a vă înțepa cu acul.
- **Scoateți și eliminați întotdeauna acul imediat după fiecare injecție pentru a preveni blocarea acelor, infecția și dozarea imprecisă.**
- **Nu păstrați niciodată stiloul injector cu acul atașat.**



- **Acoperiți stiloul injector cu capacul** după fiecare utilizare pentru a feri soluția de lumină. Vezi Figura Q.
- Când stiloul injector este gol, aruncați-l fără ac, așa cum ați fost instruit de către medicul dumneavoastră, asistenta medicală, farmacist sau autoritățile locale.
- Prospectul și cutia goală pot fi eliminate împreună cu deșeurile menajere.



Aveți suficient medicament?

- Dacă contorul de doze se oprește înainte de a ajunge la doza prescrisă în timp ce rotiți, nu mai este suficient medicament pentru o doză completă. Numărul afișat pe contorul de doze este cantitatea de medicament rămasă în stiloul injector.
- Dacă aveți nevoie de mai mult medicament decât cantitatea rămasă în stiloul injector (pen), puteți diviza doza între două stilouri injectoare (pen). Asigurați-vă că ați efectuat calculul corect dacă împărțiți doza. Dacă aveți îndoieli, eliminați stiloul injector folosit și luați doza completă cu un stilou injector nou.
- Dacă divizați incorect doza, veți injecta prea puțin sau prea mult medicament, ceea ce poate duce la o concentrație prea mare sau prea mică de zahăr în sânge.



Informații importante

- Acele sunt exclusiv de unică folosință. Nu reutilizați niciodată acele, deoarece acest lucru poate duce la blocarea acelor, contaminare, infecție, scurgeri de medicament și dozare incorectă.
- Tratați-vă stiloul cu grijă. Manipularea brutală sau utilizarea greșită poate cauza administrarea unor doze incorecte, ceea ce poate duce la o concentrație de zahăr în sânge prea mare sau prea mică.
- Îngrijitorii trebuie să fie extrem de precauți atunci când manipulează acele folosite pentru a preveni rănilor accidentale prin înțepare cu acul și infecțiile.
- Nu utilizați acest stilou injector fără ajutor dacă sunteți nevăzător sau aveți vederea slabă și nu puteți urma aceste instrucțiuni. Solicitați ajutorul unei persoane cu vederea bună care să fie instruit în ceea ce privește utilizarea stiloului injector Kyinsu.
- Niciodată nu păstrați stiloul injector și acele la vederea și îndemâna a altor persoane, în special a copiilor.
- Injectați Kyinsu o dată pe săptămână. Dacă nu utilizați Kyinsu conform prescripției, acest lucru poate duce la o valoare prea mare sau prea mică a glicemiei.
- Dacă utilizați mai mult de un tip de medicament injectabil, este foarte important să verificați numele și concentrația etichetei stiloului injector înainte de utilizare.
- Niciodată nu folosiți stiloul injector sau acele împreună cu alte persoane.

Întreținerea stiloului dumneavoastră injector

- **Nu congelați Kyinsu. Nu utilizați Kyinsu dacă a fost congelat. Eliminați stiloul injector.**
- **Nu scăpați stiloul dumneavoastră injector pe jos și nu îl loviți de suprafețe dure.**
- **Evitați expunerea Kyinsu la lumina directă a soarelui.**
- **Țineți Kyinsu departe de căldură, microunde și lumină.**
- **Nu încercați să reparați stiloul injector (pen) sau să îl demontați.**
- **Nu expuneți stiloul dumneavoastră injector la praf, murdărie sau lichide.**
- **Nu spălați, îmbibați în lichid sau lubrifiați stiloul dumneavoastră injector. Dacă este necesar, curățați-l cu o cârpă îmbibată cu detergent neagresiv.**
- **Consultați verso-ul acestei broșuri pentru a citi condițiile de păstrare pentru stiloul dumneavoastră injector.**