

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Kyinsu (700 jednotiek + 2 mg)/ml injekčný roztok v naplnenom pere

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

1 ml roztoku obsahuje 700 jednotiek inzulínu ikodeku* a 2 mg semaglutidu*.

Každé naplnené pero obsahuje 300 jednotiek inzulínu ikodeku a 0,86 mg semaglutidu v 0,43 ml roztoku.

Každé naplnené pero obsahuje 700 jednotiek inzulínu ikodeku a 2 mg semaglutidu v 1 ml roztoku.

Každé naplnené pero obsahuje 1 050 jednotiek inzulínu ikodeku a 3 mg semaglutidu v 1,5 ml roztoku.

10 dávkovacích jednotiek obsahuje 10 jednotiek inzulínu ikodeku a 0,029 mg semaglutidu.

*Vyrobené v kvasinkách *Saccharomyces cerevisiae* pomocou technológie rekombinantnej DNA.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok v naplnenom pere (FlexTouch).

Číry, bezfarebný alebo takmer bezfarebný izotonický roztok s pH približne 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Kyinsu je indikovaný na liečbu dospelých s diabetom mellitus 2. typu, ktorí nie sú dostatočne kontrolovaní bazálnym inzulínom alebo agonistami receptora glukagónu podobného peptidu 1 (*glucagon-like peptide 1*, GLP-1), ako doplnok k diéte a cvičeniu popri perorálnych antidiabetikách.

Výsledky štúdií s ohľadom na kombinácie, účinky na glykemickú kontrolu a skúmané populácie, pozri časti 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Kyinsu sa podáva raz týždenne subkutánnym podávaním.

Kyinsu je určený na podávanie v rovnaký deň v týždni. Kyinsu sa môže podávať kedykoľvek počas dňa.

Kyinsu sa podáva ako dávkovacie jednotky.

Desať (10) dávkovacích jednotiek obsahuje 10 jednotiek inzulínu ikodeku a 0,029 mg semaglutidu.

Počítadlo dávky na pere ukazuje počet dávkovacích jednotiek.

Maximálna odporúčaná týždenná dávka je 350 dávkovacích jednotiek, t. j. 350 jednotiek inzulínu ikodeku a 1 mg semaglutidu.

Kyinsu sa má podávať podľa individuálnych potrieb pacienta. Odporúča sa optimalizovať glykemickú kontrolu úpravou dávky na základe samomonitorovanej hladiny plazmatickej glukózy nalačno.

Z dôvodu dlhého polčasu lieku Kyinsu sa úprava dávky neodporúča počas akútneho ochorenia ani v prípade, že pacienti vykonajú krátkodobé zmeny v úrovni fyzickej aktivity alebo v bežnej strave. V takýchto situáciách majú byť pacienti poučení, aby sa poradili so zdravotníckym pracovníkom, ktorý im poskytne ďalšie pokyny týkajúce sa ďalších vhodných úprav, napr. príjmu glukózy alebo zmien v iných liekoch na znižovanie glukózy.

Začiatok liečby liekom Kyinsu

Liečba bazálnym inzulínom alebo agonistom receptora GLP-1 sa má ukončiť pred začatím podávania lieku Kyinsu. Odporúčaná počiatočná dávka lieku Kyinsu je 40 dávkovacích jednotiek (40 jednotiek inzulínu ikodeku a 0,114 mg semaglutidu), po ktorých nasledujú individuálne úpravy dávky jedenkrát týždenne. Počas zmeny liečby a v nasledujúcich týždňoch sa odporúča časté monitorovanie glukózy.

Keď sa Kyinsu pridá k liečbe sulfonylmočovinou, má sa zvážiť vysadenie alebo zníženie dávky sulfonylmočoviny.

Prechod z režimu každodenného bazálneho inzulínu alebo každodenného agonistu receptora GLP-1
Pri prechode z režimu každodenného bazálneho inzulínu alebo agonistu receptora GLP-1 sa má liečba liekom Kyinsu začať v deň nasledujúci po poslednej podanej dávke predchádzajúceho každodenného režimu (pozri časť 4.4).

Pri prechode z liečby denným bazálnym inzulínom na Kyinsu, možno zvážiť úpravy iných antidiabetík. Hladina glukózy v krvi sa má starostlivo sledovať (pozri časť 4.4).

Prechod z bazálneho inzulínu jedenkrát týždenne

Nie sú dostupné skúsenosti s prechodom z bazálneho inzulínu podávaného raz týždenne na Kyinsu. Pri prechode z bazálneho inzulínu jedenkrát týždenne sa začiatok liečby liekom Kyinsu odporúča naplánovať na základe individuálnych hodnôt glykémie nalačno, a to jeden týždeň po poslednej podanej dávke bazálneho inzulínu raz týždenne.

Prechod z agonistu receptora GLP-1 jedenkrát týždenne

Pri prechode z agonistu receptora GLP-1 jedenkrát týždenne sa má liečba liekom Kyinsu začať jeden týždeň po poslednej podanej dávke predchádzajúcej liečby agonistom receptora GLP-1 jedenkrát týždenne.

Titrácia dávky

Kyinsu sa má podávať podľa individuálnych potrieb pacienta. Odporúča sa optimalizovať glykemickú kontrolu úpravou dávky jedenkrát týždenne na základe hladiny plazmatickej glukózy nalačno (pozri časť 5.1).

Úprava dávky sa má vykonať na základe hodnôt samomonitorovanej plazmatickej glukózy nalačno v deň titrácie a počas dvoch predchádzajúcich dní.

Vynechaná dávka

Ak sa dávka vynechá, má sa podať čo najskôr. Ak je to ešte do 3 dní od vynechanej dávky, pacient môže pokračovať v pôvodnom dávkovacom režime raz týždenne..

Ak uplynuli viac ako 3 dni, vynechaná dávka sa má podať čo najskôr. Dávkovacia schéma raz týždenne sa potom zmení na deň v týždni, kedy bola vynechaná dávka podaná. Ak sa má zachovať pôvodný deň podávania raz týždenne, čas medzi nasledujúcimi dávkami sa môže postupne predĺžiť, aby sa nakoniec dosiahol rovnaký deň podania.

Osobitné skupiny pacientov

Starší pacienti

U starších pacientov nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa odporúča častejšie monitorovanie hladiny glukózy. Kyinsu sa neodporúča u pacientov s koncovým štádiom ochorenia obličiek z dôvodu obmedzených údajov s monokomponentným semaglutidom (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2). U pacientov s poruchou funkcie pečene sa odporúča častejšie monitorovanie hladiny glukózy. Skúsenosti s používaním Kyinsu u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene sú obmedzené. Pri liečbe týchto pacientov liekom Kyinsu je potrebné postupovať opatrne.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť Kyinsu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Len na subkutánne použitie.

Kyinsu sa nesmie podávať intravenózne, pretože to môže viesť k závažnej hypoglykémii.

Kyinsu sa nesmie podávať intramuskulárne, pretože to môže zmeniť absorpciu.

Kyinsu sa nesmie používať v inzulínových infúzných pumpách.

Kyinsu sa nesmie naberať z náplne naplneného pera do injekčnej striekačky (pozri časť 4.4).

Kyinsu sa podáva subkutánne injekciou do stehna, nadlaktia alebo brušnej steny. Miesta podania injekcie sa v rámci tej istej oblasti majú vždy striedať, aby sa znížilo riziko lipodystrofie a kožnej amyloidózy (pozri časť 4.4).

Pacienti musia byť poučení, aby vždy použili novú ihlu. Opakované použitie ihl do pera zvyšuje riziko ich upchatia, čo môže spôsobiť poddávkovanie. V prípade upchatia ihl musia pacienti dodržiavať pokyny uvedené v návode na použitie priloženom k písomnej informácii pre používateľa (pozri časť 6.6).

Kyinsu je dostupný v naplnenom pere.

Počítadlo dávky zobrazuje počet dávkovacích jednotiek Kyinsu, ktoré sa majú injekčne podať.

Dávku nie je potrebné prepočítavať.

Naplnené pera s liekom Kyinsu môžu poskytnúť nasledujúce dávky:

- Naplnené pero s objemom 0,43 ml podáva 10 – 300 dávkovacích jednotiek v jednej injekcii v prírastkoch po 10 dávkovacích jednotkách.
- Naplnené pero s objemom 1 ml podáva 10 – 350 dávkovacích jednotiek v jednej injekcii v prírastkoch po 10 dávkovacích jednotkách.
- Naplnené pero s objemom 1,5 ml podáva 10 – 350 dávkovacích jednotiek v jednej injekcii v prírastkoch po 10 dávkovacích jednotkách.

Ďalšie informácie pred podaním nájdete v časti 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivá alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Všeobecné

Kyinsu sa nemá používať u pacientov s diabetom mellitus 1. typu ani na liečbu diabetickej ketoacidózy.

U pacientov s kongestívnym zlyhávaním srdca triedy IV podľa New York Heart Association (NYHA) neexistujú žiadne terapeutické skúsenosti.

Hypoglykémia

Hypoglykémia sa môže vyskytnúť, ak je dávka Kyinsu vyššia, ako je potrebné (pozri časti 4.5, 4.8 a 4.9). Vynechanie jedla alebo neplánovaná namáhavá fyzická aktivita môže viesť k hypoglykémii.

Závažná hypoglykémia môže viesť k bezvedomiu a/alebo kŕčom, čo môže mať za následok dočasné alebo trvalé narušenie funkcie mozgu alebo dokonca smrť.

Príznaky hypoglykémie sa zvyčajne objavujú náhle. Môžu medzi ne patriť studený pot, studená a bledá pokožka, únava, nervozita alebo tras, úzkosť, nezvyčajná vyčerpanosť alebo slabosť, zmätenosť, ťažkosti s koncentráciou, ospalosť, nadmerný hlad, zmeny videnia, bolesť hlavy, nevoľnosť a búšenie srdca.

U pacientov, u ktorých sa výrazne zlepšila kontrola hladiny glukózy v krvi (napr. intenzifikovanou liečbou), sa môže vyskytnúť zmena zvyčajných varovných príznakov hypoglykémie a musia byť príslušne poučení. Zvyčajné varovné príznaky hypoglykémie môžu u pacientov s dlhodobým diabetom vymiznúť.

Faktory zvyšujúce citlivosť na hypoglykémiu si vyžadujú obzvlášť starostlivé monitorovanie. Patria k nim zmena telesnej aktivity, zmena stravovania alebo vynechané jedlá, konzumácia alkoholu, súbežná liečba niektorými inými liekmi (pozri časť 4.5), choroba, zvýšená citlivosť na inzulín (napr. odstránením stresových faktorov alebo zmenou hmotnosti), zmena v oblasti podania injekcie a niektoré nekompenzované poruchy endokrinného systému.

Predĺžený účinok bazálnych inzulínov môže oddialiť zotavenie sa z hypoglykémie. Po prepuknutí hypoglykemickej epizódy sa pacientovi odporúča dôkladne merať hladinu glukózy v krvi až do zotavenia.

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

Použitie agonistov receptora GLP-1, ako je semaglutid, monozložka lieku Kyinsu, môže byť spojené s gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami (pozri časť 4.8). To je potrebné zvážiť pri liečbe pacientov s poruchou funkcie obličiek, pretože nevoľnosť, vracanie a hnačka môžu spôsobiť dehydratáciu, ktorá môže spôsobiť zhoršenie funkcie obličiek. Pacienti musia byť v súvislosti s gastrointestinálnymi nežiaducimi reakciami poučení o potenciálnom riziku dehydratácie a musia prijať opatrenia na zabránenie vyčerpaniu tekutín.

Aspirácia v súvislosti s celkovou anestéziou alebo hlbokou sedáciou

U pacientov, ktorí dostávali agonisty receptora GLP-1, podstupujúcich celkovú anestéziu alebo hlbokú sedáciu boli hlásené prípady pľúcnej aspirácie. Pred vykonaním zákrokov s celkovou anestéziou alebo hlbokou sedáciou sa preto musí zvážiť zvýšené riziko reziduálneho obsahu žalúdka v dôsledku oneskoreného vyprázdňovania žalúdka (pozri časť 4.8).

Hyperglykémia

Výskyt hyperglykemických udalostí bol zvýšený v prípade lieku Kyinsu v porovnaní s inzulínom glargínom v kombinácii s inzulínom aspartom (4,1 % oproti 1,2 %) a v porovnaní s inzulínom ikodekom (4,2 % oproti 2,6 %). V prípade Kyinsu bola väčšina hyperglykemických udalostí hlásená počas prvých 12 týždňov liečby. U pacientov, ktorí boli v minulosti liečení vyššími dennými dávkami bazálneho inzulínu (≥ 40 U) pred štúdiou a mali vyššie východiskové hodnoty glykovaného hemoglobínu A_{1c} (HbA_{1c}) ($\geq 8,5$ %), sa hodnoty plazmatickej glukózy nalačno počas prvých dvoch týždňov po začatí liečby liekom Kyinsu zvýšili až na 3 mmol/l, následne sa tieto hodnoty začali znižovať a v 7. – 9. týždni sa vrátili k východiskovým hodnotám a dosiahli glykemický cieľ ($< 7,2$ mmol/l) v 14. – 17. týždni. Počas začatia liečby sa má dôkladne monitorovať hodnota glukózy v krvi pacienta. Počiatočné zvýšenie hladiny plazmatickej glukózy nalačno ustúpi po kontinuálnej titracii (pozri časť 4.2).

Nedostatočné dávkovanie a/alebo ukončenie užívania antidiabetík môže viesť k hyperglykémii a potenciálne k diabetickej ketoacidóze. Takisto aj sprievodné ochorenia, najmä infekcie, môžu viesť k hyperglykémii a vyvolať zvýšenú potrebu antidiabetickej liečby.

Zvyčajne sa prvé príznaky hyperglykémie objavujú postupne počas niekoľkých hodín alebo dní. Patrí k nim smäd, častejšie močenie, nevoľnosť, vracanie, ospalosť, začervenaná suchá koža, sucho v ústach, nechutenstvo a acetónový dych. Neliečené prípady hyperglykémie môžu v konečnom dôsledku viesť ku vzniku diabetickej ketoacidózy, ktorá je potenciálne smrteľná. V prípadoch závažnej hyperglykémie sa má zvážiť podanie rýchlo pôsobiaceho inzulínu.

Akútna pankreatitída

Akútna pankreatitída bola pozorovaná pri používaní agonistov receptora GLP-1 vrátane semaglutidu (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť informovaní o typických príznakoch akútnej pankreatitídy. V prípade podozrenia na pankreatitídu sa má podávanie Kyinsu ukončiť. Ak sa pankreatitída potvrdí, Kyinsu sa nemá znovu používať. Pri liečbe pacientov s pankreatitídou v anamnéze je potrebné postupovať opatrne.

Diabetická retinopatia

U pacientov s diabetickou retinopatiou liečených inzulínom a semaglutidom bolo v minulosti pozorované zvýšené riziko vzniku komplikácií diabetickej retinopatie. Pacienti s diabetickou retinopatiou v anamnéze majú byť preto pozorne monitorovaní a liečení podľa klinických usmernení. Rýchle zlepšenie v kontrole glukózy bolo spojené s dočasným zhoršením diabetickej retinopatie (pozri časť 4.8), no iné mechanizmy nie je možné vylúčiť. Nie sú žiadne skúsenosti s liekom Kyinsu u pacientov s nekontrolovanou a potenciálne nestabilnou diabetickou retinopatiou či makulopatiou, a preto sa Kyinsu u týchto pacientov neodporúča.

U pacientov bez diabetickej retinopatie na začiatku liečby pozri časť 4.8.

Reakcie z precitlivenosti

Okamžité alergické reakcie na inzulín ikodek alebo semaglutid môžu byť potenciálne život ohrozujúce.

V klinických štúdiách s liekom Kyinsu boli u pacientov liečených liekom Kyinsu hlásené reakcie z precitlivenosti (pozri časť 4.8).

Lipodystrofia a kožná amyloidóza (reakcie v mieste podania injekcie)

Pacienti musia byť poučení o tom, aby miesto podania injekcie neustále menili, čím sa zníži riziko vzniku lipodystrofie a kožnej amyloidózy (pozri časť 4.8). Na miestach s týmito nežiaducimi reakciami existuje potenciálne riziko oneskorenej absorpcie inzulínu a zhoršenej kontroly glykémie po podaní inzulínových injekcií. V prípade náhlej zmeny miesta podania injekcie na nepostihnutú oblasť bol hlásený vznik hypoglykémie. Po zmene miesta podania injekcie z postihnutej oblasti na nepostihnutú oblasť sa odporúča monitorovanie hladiny glukózy v krvi a je možné zvážiť úpravu dávky antidiabetík.

Kombinácia pioglitazónu a inzulínu

Boli zaznamenané prípady zlyhávania srdca, keď sa užíval pioglitazón v kombinácii s inzulínom, zvlášť u pacientov s rizikovými faktormi pre vznik kongestívneho zlyhávania srdca. Ak sa zvažuje liečba kombináciou pioglitazónu a lieku Kyinsu, je to potrebné mať na pamäti. Ak sa používa táto kombinácia, majú sa u pacientov sledovať prejavy a príznaky kongestívneho zlyhávania srdca, zvýšenie telesnej hmotnosti a edémy. Užívanie pioglitazónu má byť ukončené, ak sa objaví akékoľvek zhoršenie srdcových príznakov.

Zamedzenie chýb pri liečbe

Pacienti musia byť poučení, aby pred každým podávaním injekcie vždy skontrolovali označenie na naplnenom pere, aby nedošlo k neúmyselnej zámene medzi liekom Kyinsu a inými injekčne podávanými liekmi na diabetes.

Pacienti musia vizuálne overiť navolené dávkovacie jednotky na počítadle dávky naplneného pera. Nevidiacich alebo slabozrakých pacientov je nutné poučiť, že vždy musia požiadať o pomoc/asistenciu inú osobu s dobrým zrakom, ktorá je vyškolená v používaní naplneného pera.

S cieľom vyhnúť sa chybám v dávkovaní a možnému predávkovaniu nesmú pacienti ani zdravotnícki pracovníci nikdy použiť injekčnú striekačku na nabratie lieku z náplne v naplnenom pere.

V prípade upchatia ihliel sa musia pacienti riadiť pokynmi uvedenými v návode na použitie, ktorý je súčasťou písomnej informácie pre používateľa.

Prechod z inej injekčne podávanej liečby diabetu na Kyinsu jedenkrát týždenne

Počas prechodu z inej injekčne podávanej liečby diabetu sa môžu vyskytnúť chyby pri liečbe, napr. predávkovanie alebo chyby pri dávkovaní. Tieto chyby môžu viesť k hypoglykémii, hyperglykémii alebo gastrointestinálnym nežiaducim reakciám. Pacienti, ktorí prechádzajú z každodennej injekčnej liečby, alebo inej injekčnej liečby diabetu podávanej jedenkrát týždenne musia byť poučení, aby skontrolovali, či si injekčne podali správnu predpísanú dávku jedenkrát týždenne. Pacienti, ktorí si nie sú istí správnu dávkou, musia byť poučení, aby sa poradili so zdravotníckym pracovníkom, ktorý im poskytne ďalšie pokyny.

Imunogenicitá

Podávanie Kyinsu môže spôsobiť tvorbu protilátok proti inzulínu ikodeku a/alebo semaglutidu. V zriedkavých prípadoch môže prítomnosť takýchto protilátok vyžadovať úpravu dávky Kyinsu na korekciu tendencie k hyperglykémii alebo hypoglykémii (pozri časti 5.1 a 5.2).

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Pre Kyinsu sa neuskutočnili žiadne klinické štúdie zamerané na potenciálne interakcie s liekmi, potravinami alebo alkoholom. Interakcie s inými liekmi, ktoré boli identifikované pri použití jednotlivých zložiek inzulínu ikodeku a semaglutidu, sú uvedené nižšie.

Inzulín ikodek

O viacerých liekoch je známe, že ovplyvňujú metabolizmus glukózy.

Látky, ktoré môžu znižovať potrebu inzulínu

Antidiabetiká, agonisty receptora GLP-1, sulfonylmočovina, inhibítory monoaminoxidázy (IMAO), betablokátory, inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín (*angiotensin converting enzyme*, ACE), salicyláty, anabolické steroidy a sulfónamidy.

Látky, ktoré môžu zvyšovať potrebu inzulínu

Perorálne kontraceptíva, tiazidy, glukokortikoidy, hormóny štítnej žľazy, sympatomimetiká, rastový hormón a danazol.

Oktreotid/lanreotid môže znižovať alebo zvyšovať potrebu inzulínu.

Alkohol môže zosilniť alebo znížiť hypoglykemický účinok inzulínu.

Betablokátory môžu maskovať príznaky hypoglykémie.

Semaglutid

Semaglutid môže oddialiť vyprázdňovanie žalúdka a potenciálne môže ovplyvniť absorpciu súbežne podávaných perorálnych liekov. Potenciálny účinok semaglutidu na absorpciu súbežne podávaných perorálnych liekov sa skúmal pre semaglutid v dávke 1 mg pri expozícii v ustálenom stave.

Na základe hodnotených liekov (warfarín a iné kumarínové deriváty, paracetamol, perorálne kontraceptíva, atorvastatín, digoxín a metformín) neboli pozorované žiadne klinicky relevantné liekové interakcie so semaglutidom. Pri súbežnom podávaní týchto liekov so semaglutidom preto nie je potrebná žiadna úprava dávky.

- Warfarín a iné kumarínové deriváty: Po začatí liečby semaglutidom sa u pacientov užívajúcich warfarín alebo iné kumarínové deriváty odporúča časté monitorovanie INR. Semaglutid nespôsobil zmenu celkovej expozície ani $C_{\max}$ R- a S-warfarínu po podaní jednorazovej dávky warfarínu (25 mg) a farmakodynamické účinky warfarínu, merané pomocou medzinárodného normalizovaného pomeru (*International Normalised Ratio*, INR), neboli ovplyvnené v klinicky významnej miere. Počas súbežného užívania acenokumarolu a semaglutidu však boli hlásené prípady zníženia INR.
- Paracetamol: Semaglutid spomaľuje rýchlosť vyprázdňovania žalúdka, ako sa zistilo pri vyšetrení farmakokinetiky paracetamolu štandardizovaným testom po podaní jedla. Hodnota $AUC_{0-60 \text{ min}}$ paracetamolu sa znížila o 27 % a hodnota $C_{\max}$ paracetamolu sa znížila o 23 % po súbežnom podaní 1 mg semaglutidu. Celková expozícia paracetamolu ($AUC_{0-5 \text{ hod.}}$) nebola ovplyvnená. Pri semaglutide sa nepozoroval žiadny klinicky relevantný vplyv na paracetamol. Nie je potrebná žiadna úprava dávky paracetamolu pri jeho podávaní so semaglutidom.

- Perorálne kontraceptíva: Nepredpokladá sa, že semaglutid znižuje účinnosť perorálnych kontraceptív, pretože semaglutid nezmenil celkovú expozíciu etinylestradiolu ani levonorgestrelu v klinicky významnej miere, keď sa so semaglutidom súbežne podávalo perorálne kombinované kontraceptívum (0,03 mg etinylestradiolu/0,15 mg levonorgestrelu). Expozícia etinylestradiolu nebola ovplyvnená; v ustálenom stave sa pozorovalo zvýšenie expozície levonorgestrelu o 20 %. Hodnota $C_{\max}$ nebola ovplyvnená v prípade žiadnej zložky.
- Atorvastatín: Semaglutid nespôsobil zmenu celkovej expozície atorvastatínu po podaní jednorazovej dávky atorvastatínu (40 mg). Hodnota $C_{\max}$ atorvastatínu sa znížila o 38 %. To sa vyhodnotilo ako klinicky nerelevantné.
- Digoxín: Semaglutid nespôsobil zmenu celkovej expozície ani hodnotu $C_{\max}$ digoxínu po podaní jednorazovej dávky digoxínu (0,5 mg).
- Metformín: Semaglutid nespôsobil zmenu celkovej expozície ani $C_{\max}$ metformínu pri dávkovaní 500 mg dvakrát denne počas 3,5 dňa.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Pre liek Kyinsu nie sú k dispozícii žiadne informácie o fertilitate, gravidite a laktácii.

Upozornenia a opatrenia identifikované pre monozložky sú uvedené nižšie.

Ženy vo fertilnom veku

Ženy vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby liekom Kyinsu a až do 2 mesiacov po liečbe.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne klinické skúsenosti s používaním inzulínu ikodeku u gravidných žien. Reprodukčné štúdie inzulínu ikodeku na zvieratách nepreukázali žiadne účinky, pokiaľ ide o embryotoxicitu a teratogenicitu.

Sú k dispozícii obmedzené údaje o použití semaglutidu u gravidných žien. Reprodukčné štúdie na zvieratách so semaglutidom preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Preto sa vzhľadom na nálezy so semaglutidom u zvierat a obmedzené klinické skúsenosti Kyinsu nemá používať počas gravidity.

Ak si pacientka želá otehotnieť alebo otehotnie, Kyinsu sa má vysadiť.

Užívanie Kyinsu sa má ukončiť aspoň 2 mesiace pred plánovanou graviditou z dôvodu jeho dlhého polčasu (pozri časť 5.2).

Dojčenie

Nie je známe, či sa inzulín ikodek vylučuje do ľudského mlieka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje pri potkanoch preukázali vylučovanie inzulínu ikodeku do mlieka. Riziko u novorodencov/dojčiat nemôže byť vylúčené.

Pri potkanoch v období laktácie sa semaglutid vylučoval do mlieka. Riziko u dojčeného dieťaťa nemôže byť vylúčené.

Preto sa vzhľadom na nálezy týkajúce sa monozložiek u potkanov v období laktácie Kyinsu nemá byť užívaný počas laktácie.

Fertilita

Účinok inzulínu ikodeku na fertilitu u ľudí nie je známy. Reprodukčné štúdie na zvieratách s inzulínom ikodekom neodhalili žiadne nežiaduce účinky na fertilitu.

Účinok semaglutidu na fertilitu u ľudí nie je známy. Semaglutid neovplyvnil fertilitu samcov potkanov. U samic potkanov sa pozorovalo predĺženie estrálneho cyklu a mierne zníženie počtu ovulácií pri dávkach spojených so znížením telesnej hmotnosti matky (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Kyinsu nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

Schopnosť pacienta sústrediť sa a reagovať môže byť oslabená v dôsledku hypoglykémie alebo hyperglykémie alebo napríklad v dôsledku poruchy zraku. Táto skutočnosť vytvára riziko v situáciách, ktoré si vyžadujú mimoriadnu pozornosť (napr. pri vedení vozidiel alebo pri obsluhu strojov).

Pacienti musia byť poučení o opatreniach, ako zabrániť vzniku hypoglykémie pri vedení vozidiel. Zvlášť dôležité je to u pacientov, ktorí si nedostatočne uvedomujú alebo si neuvedomujú varovné signály hypoglykémie alebo ktorí mávajú časté epizódy hypoglykémie. V takýchto prípadoch sa má zvážiť vhodnosť vedenia vozidiel.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Celkovo je bezpečnostný profil inzulínu ikodeku/semaglutidu v súlade s bezpečnostným profilom jednotlivých zložiek. Najčastejšie hlásenými nežiaducimi reakciami počas liečby inzulínom ikodekom/semaglutidom sú hypoglykémia a gastrointestinálne nežiaduce reakcie vrátane nevoľnosti v 20,1% a hnačky v 13,8% (pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Program klinického vývoja inzulínu ikodeku/semaglutidu zahŕňal 1 325 pacientov liečených inzulínom ikodekom/semaglutidom v klinických štúdiách fázy 3a, ktoré trvali 52 týždňov.

Nežiaduce reakcie spojené s inzulínom ikodekom/semaglutidom získané z klinických štúdií sú uvedené v tabuľke nižšie. Nežiaduce reakcie sú kódované podľa preferovaných termínov (PT) v rámci triedy orgánových systémov (*system organ class*, SOC) MedDRA a sú prezentované podľa frekvencie na základe klinických štúdií fázy 3a. Frekvencia nežiaducich reakcií je vyjadrená podľa nasledujúcich kategórií: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 1 Nežiaduce reakcie

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť ¹		Anafylaktická reakcia ⁷	
Poruchy metabolizmu a výživy	Hypoglykémia	Znížená chuť do jedla			

Trieda orgánových systémov MedDRA	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy nervového systému		Bolesť hlavy Závrat	Dysgeúzia		
Poruchy oka		Komplikácie diabetickej retinopatie ²			
Poruchy srdca a srdcovej činnosti		Zvýšenie srdcovej frekvencie ³			
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nevôľnosť Hnačka	Vracanie Bolesť brucha ⁴ Abdominálna distenzia Zápcha Dyspepsia Gastritída Gastroezofageálna a refluxná choroba (GERD) Eruktácia Flatulencia	Akútna pankreatitída Oneskorené vyprázdnovanie žalúdka ⁷		Črevná obštrukcia ⁸
Poruchy pečene a žlčových ciest			Cholelitiáza		
Poruchy kože a podkožného tkaniva				Lipodystrofia Kožná amyloidóza	Angioedém ⁸
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		Únava	Reakcia v mieste podania injekcie ⁵ Periférny edém ⁶		
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		Zvýšená hladina lipázy ⁷ Zvýšená hladina amylázy ⁷			

¹Skupinový termín zahŕňajúci nežiaduce reakcie súvisiace s reakciami z precitlivenosti, ako je vyrážka.

²Skupinový termín zahŕňajúci nežiaduce reakcie súvisiace s diabeticou retinopatiou.

³Skupinový termín zahŕňajúci nežiaduce reakcie súvisiace so zvýšením srdcovej frekvencie.

⁴Skupinový termín zahŕňajúci nežiaduce reakcie súvisiace s bolesťou brucha.

⁵Skupinový termín zahŕňajúci nežiaduce reakcie súvisiace s reakciami v mieste podania injekcie.

⁶Skupinový termín zahŕňajúci nežiaduce reakcie súvisiace s periférnym edémom.

⁷Nežiaduce reakcie pozorované v štúdiách fázy 3a s monoterapiou subkutánnym semaglutidom.

⁸Z hlásení o nežiaducich reakciách po uvedení na trh o monoterapii subkutánnym semaglutidom.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypoglykémia

V klinických štúdiách fázy 3a s inzulínom ikodekom/semaglutidom bola závažná hypoglykémia definovaná ako hypoglykémia spojená so závažnou poruchou kognitívnych funkcií, ktorá si na

zotavenie vyžadovala externú pomoc, a klinicky významná hypoglykémia bola definovaná ako hodnota plazmatickej glukózy nižšia ako 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

U pacientov s diabetom mellitus 2. typu, ktorí boli predtým liečení bazálnym inzulínom, bol podiel pacientov hlásiacich závažné alebo klinicky významné hypoglykemické epizódy 7,1 % oproti 20,8 % (inzulín ikodek/semaglutid v porovnaní s inzulínom ikodekom) a 10,0 % oproti 58,5 % (inzulín ikodek/semaglutid v porovnaní s režimom bolusového a bazálneho inzulínu). U pacientov s diabetom mellitus 2. typu, ktorí boli predtým liečení agonistami receptora GLP-1, bol podiel pacientov hlásiacich závažné alebo klinicky významné hypoglykemické epizódy 3,5 % oproti 3,8 % (inzulín ikodek/semaglutid v porovnaní so subkutánnym semaglutidom).

U pacientov s diabetom mellitus 2. typu, ktorí boli predtým liečení bazálnym inzulínom, bola odhadovaná miera závažných alebo klinicky významných hypoglykemických epizód na jeden pacientorok expozície (*patient years of exposure*, PYE) 0,153 oproti 0,68 (inzulín ikodek/ semaglutid v porovnaní s inzulínom ikodekom) a 0,257 oproti 2,18 (inzulín ikodek/ semaglutid v porovnaní s režimom bolusového a bazálneho inzulínu). U pacientov s diabetes mellitom 2. typu, ktorí boli predtým liečení agonistami receptora GLP-1, bola odhadovaná miera závažných alebo klinicky významných hypoglykemických epizód na PYE 0,04 oproti 0,033 (inzulín ikodek/ semaglutid v porovnaní so subkutánnym semaglutidom).

Gastrointestinálne nežiaduce reakcie

V klinických štúdiách fázy 3a sa nevoľnosť objavila u 20,1 %, hnačka u 13,8 % a vracanie u 9,1 % pacientov liečených inzulínom ikodekom/semaglutidom.

U pacientov predtým liečených agonistami receptora GLP-1 bol podiel pacientov hlásiacich nevoľnosť 11,7 % pri inzulíne ikodeku/semaglutide v porovnaní s 11,5 % pri subkutánnom semaglutide, hnačka bola u 11,1 % v porovnaní s 12,4 % a vracanie bolo u 5,3 % v porovnaní s 6,5 %, v uvedenom poradí. U pacientov s diabetes mellitus 2. typu, ktorí boli predtým liečení bazálnym inzulínom, bol podiel pacientov hlásiacich nevoľnosť 23,8 % pri inzulíne ikodeku/semaglutide v porovnaní s 3,9 % pri inzulíne ikodeku, hnačka bola u 15,8 % v porovnaní s 7,3 % a vracanie bolo u 10,6 % v porovnaní s 2,6 %, v uvedenom poradí. Podiel pacientov hlásiacich nevoľnosť bol 21,8 % pri inzulíne ikodeku/semaglutide v porovnaní s 2,4 % pri režime bolusového a bazálneho inzulínu, hnačka bola u 12,6 % v porovnaní s 5,5 % a vracanie bolo u 10,0 % v porovnaní s 2,7 %, v uvedenom poradí.

Väčšina udalostí bola mierna až stredne závažná s mediánom trvania 2 – 4 dni a hlásenie udalostí sa časom znížilo. Nežiaduce reakcie viedli k ukončeniu liečby u 2,5 %, prerušeniam u 1,7 % a zníženiu dávky u 4,2 % pacientov.

Komplikácie spojené s diabetickou retinopatiou

V dvojročnej klinickej štúdii so subkutánnym semaglutidom bolo sledovaných 3 297 pacientov s diabetom mellitus 2. typu, s vysokým kardiovaskulárnym rizikom, dlhodobým trvaním diabetu a nedostatočne kontrolovanou glykémiou. V tejto štúdii sa posudzované prípady komplikácií diabetickej retinopatie vyskytli u väčšieho počtu pacientov liečených subkutánnym semaglutidom (3,0 %) v porovnaní s placebom (1,8 %). Tento jav bol pozorovaný u pacientov liečených inzulínom so známou diabetickou retinopatiou. Rozdiel v liečbe sa prejavil skoro a pretrvával počas celej štúdie.

V klinických štúdiách fázy 3a s trvaním liečby 52 týždňov zahŕňajúcich 2 637 pacientov s dlhodobým diabetom mellitus 2. typu boli nežiaduce udalosti spojené s diabetickou retinopatiou hlásené u 9,3 % účastníkov liečených inzulínom ikodekom/semaglutidom a u 8,1 % účastníkov liečených komparátormi. U účastníkov bez diabetickej retinopatie na začiatku štúdie boli prípady diabetickej retinopatie v 52. týždni pozorované u 5,2 % v skupine s inzulínom ikodekom/semaglutidom a u 3,8 % v skupine s komparátorom. Väčšina z týchto udalostí bola mierna alebo stredne závažná bez prejavov/príznakov a boli zistené pri vyšetrení očí na konci štúdie.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

V mieste podania injekcie sa môže vyskytnúť lipodystrofia (vrátane lipohypertrofie, lipoatrofie) a kožná amyloidóza, čím sa môže oneskoriť lokálna absorpcia inzulínu. Pravidelné striedanie miesta podania injekcie v danej oblasti môže pomôcť pri zmiernení týchto reakcií alebo môže týmto reakciám zabrániť (pozri časť 4.4).

Zvýšenie srdcovej frekvencie

Zvýšenie srdcovej frekvencie bolo pozorované pri agonistoch receptora GLP-1. V populácii bez predchádzajúcej liečby semaglutidom v dvoch zo štúdií fázy 3a boli odhadované priemerné zmeny pulzu s inzulínom ikodekom/semaglutidom 1,59 úderu za minútu v porovnaní s – 0,12 úderu za minútu (inzulín ikodek/ semaglutid v porovnaní s inzulínom ikodekom) a 1,11 úderu za minútu v porovnaní s 0,67 úderu za minútu (inzulín ikodek/semaglutid v porovnaní s režimom bolusového a bazálneho inzulínu). Štúdia fázy 3a porovnávajúca inzulín ikodek/semaglutid so semaglutidom preukázala odhadovanú priemernú zmenu pulzu –1,11 úderu za minútu pre inzulín ikodek/semaglutid a – 0,40 úderu za minútu pre semaglutid.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Ak sa pacientovi podá viac Kyinsu, ako je potrebné, môžu sa vyskytnúť hypoglykémia a gastrointestinálne nežiaduce reakcie.

Hypoglykémia sa môže vyvinúť v postupných fázach:

- V prípade miernej hypoglykemickej epizódy je možné pacientovi podať perorálne glukózu alebo produkty obsahujúce cukor. Preto sa odporúča, aby mal pacient vždy pri sebe produkty obsahujúce cukor.
- Závažné hypoglykemicke epizódy, pri ktorých pacient nie je schopný pomôcť si sám, môžu byť riešené glukagónom podávaným intramuskulárne, subkutánne, prípadne intranazálne vyškolenou osobou alebo glukózou podávanou intravenózne zdravotníckym pracovníkom. Ak pacient do 10 až 15 minút nezareagoval na glukagón, musí sa mu podať intravenózne glukóza. Po nadobudnutí vedomia sa odporúča podať pacientovi perorálne sacharidy ako prevenciu proti recidíve.

V prípade gastrointestinálnych nežiaducich reakcií sa má začať vhodná liečba podľa klinických prejavov a príznakov pacienta. Vzhľadom na dlhý polčas semaglutidu približne 1 týždeň môže byť potrebné predĺženie obdobia sledovania a liečba gastrointestinálnych príznakov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Antidiabetiká, inzulíny a analógy na injekciu pôsobiace dlhodobo, ATC kód: A10AE57.

Mechanizmus účinku

Inzulín ikodek/semaglutid kombinuje dve liečivá s komplementárnymi mechanizmami účinku na zlepšenie glykemickej kontroly: inzulín ikodek, analóg bazálneho inzulínu, a semaglutid, agonistu receptora GLP-1.

Inzulín ikodek

Pomalý a ustálený účinok inzulínu ikodeku na znižovanie glukózy je podmienený väzbou na albumín, ako aj zníženou väzbou na inzulínový receptor a klírensom. Predĺžený polčas inzulínu ikodeku odzrkadľuje depot inzulínu ikodeku v obehu a v medzibunkovom priestore, z ktorého sa inzulín ikodek pomaly a kontinuálne uvoľňuje a špecificky viaže na inzulínový receptor. Inzulín ikodek sa viaže na ľudský inzulínový receptor, čo vedie k rovnakým farmakologickým účinkom, ako v prípade ľudského inzulínu.

Primárnym účinkom inzulínu vrátane inzulínu ikodeku je regulovanie metabolizmu glukózy. Inzulín a jeho analógy znižujú hladinu glukózy v krvi aktivovaním špecifických inzulínových receptorov, čím stimulujú periférne vychytávanie glukózy najmä kostrovým svalstvom a tukom a inhibujú tvorbu glukózy v pečeni. Inzulín takisto inhibuje lipolýzu a proteolýzu a podporuje syntézu proteínov.

Semaglutid

Semaglutid je analóg GLP-1 s 94 % sekvenčnou podobnosťou s ľudským GLP-1. Semaglutid pôsobí ako agonista receptora GLP-1, ktorý sa selektívne viaže na receptor GLP-1, cieľ natívneho GLP-1, a aktivuje ho.

GLP-1 je fyziologický hormón, ktorý zohráva viacero úloh pri regulácii glukózy a chuti do jedla a v kardiovaskulárnom systéme. Účinky na glukózu a chuť do jedla sú špecificky sprostredkované receptormi GLP-1 v pankrease a mozgu.

Semaglutid znižuje hladinu glukózy v krvi spôsobom závislým od glukózy stimuláciou sekrécie inzulínu a znížením sekrécie glukagónu, keď je hladina glukózy v krvi vysoká. Mechanizmus znižovania hladiny glukózy v krvi zahŕňa aj mierne spomalenie vyprázdňovania žalúdka vo včasnej postprandiálnej fáze. Počas hypoglykémie semaglutid znižuje sekréciu inzulínu a nenaruša sekréciu glukagónu.

Semaglutid znižuje telesnú hmotnosť a množstvo telesného tuku prostredníctvom zníženia energetického príjmu vrátane celkového zníženia chuti do jedla. Semaglutid navyše znižuje preferenciu jedla s vysokým obsahom tukov.

Receptory GLP-1 sú exprimované aj v srdci, cievach, imunitnom systéme a obličkách. Mechanizmus účinku semaglutidu je pravdepodobne multifaktoriálny. Nepriame účinky sa v klinických štúdiách preukázali prospešným účinkom semaglutidu na plazmové lipidy, zníženým systolickým krvným tlakom a zníženým zápalom, no pravdepodobne sú zapojené aj priame účinky. V štúdiách na zvieratách semaglutid spomaľoval rozvoj aterosklerózy tým, že bránil progresii aortálneho plaku a redukoval zápal v plaku.

Klinické údaje ukázali, že semaglutid znížil albuminúriu u pacientov s ochorením obličiek.

Farmakodynamické účinky

Inzulín ikodek/semaglutid

Vplyv kombinácie inzulínu ikodeku a semaglutidu na farmakodynamiku inzulínu ikodeku/semaglutidu sa v klinickej farmakologickej štúdii neskúmal.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Bezpečnosť a účinnosť inzulínu ikodeku/semaglutidu sa hodnotila v troch nadnárodných, randomizovaných, aktívne kontrolovaných klinických štúdiách fázy 3 s paralelnými skupinami. V troch klinických štúdiách (COMBINE 1 – 3) bolo primárnym cieľom hodnotenie glykemickej kontroly meranej zmenou HbA_{1c} od východiskovej hodnoty po 52. týždeň. Tieto štúdie sa vykonali s rôznymi populáciami pacientov s diabetes mellitus 2. typu, definovanými ich predchádzajúcou antidiabetickou liečbou. Porovnávacie liečby zahŕňali inzulín ikodek (COMBINE 1) podávaný jedenkrát týždenne, subkutánny semaglutid v dávke 1 mg (COMBINE 2) a režim bazál-bolus pozostávajúci z inzulínu glargínu v objeme 100 jednotiek/ml a inzulínu aspartu (COMBINE 3).

Vo všetkých klinických štúdiách bola počiatočná dávka inzulínu ikodeku/semaglutidu 40 dávkovacích jednotiek (čo zodpovedá 40 jednotkám inzulínu ikodeku a 0,14 mg semaglutidu) a dávky sa titrovali jedenkrát týždenne podľa titračného režimu (pozri tabuľku 2).

Tabuľka 2: Titračný režim inzulínu ikodeku/semaglutidu v štúdiách COMBINE 1 – 3

Plazmatická glukóza nalačno			Úprava dávky
Používaná hodnota	mmol/l	mg/dl	Dávkovacie jednotky
Najnižšia hladina plazmatickej glukózy nalačno	< 4,4	< 80	-10
Priemerná hladina plazmatickej glukózy nalačno	4,4 – 7,2	80 – 130	0
	> 7,2	> 130	+10

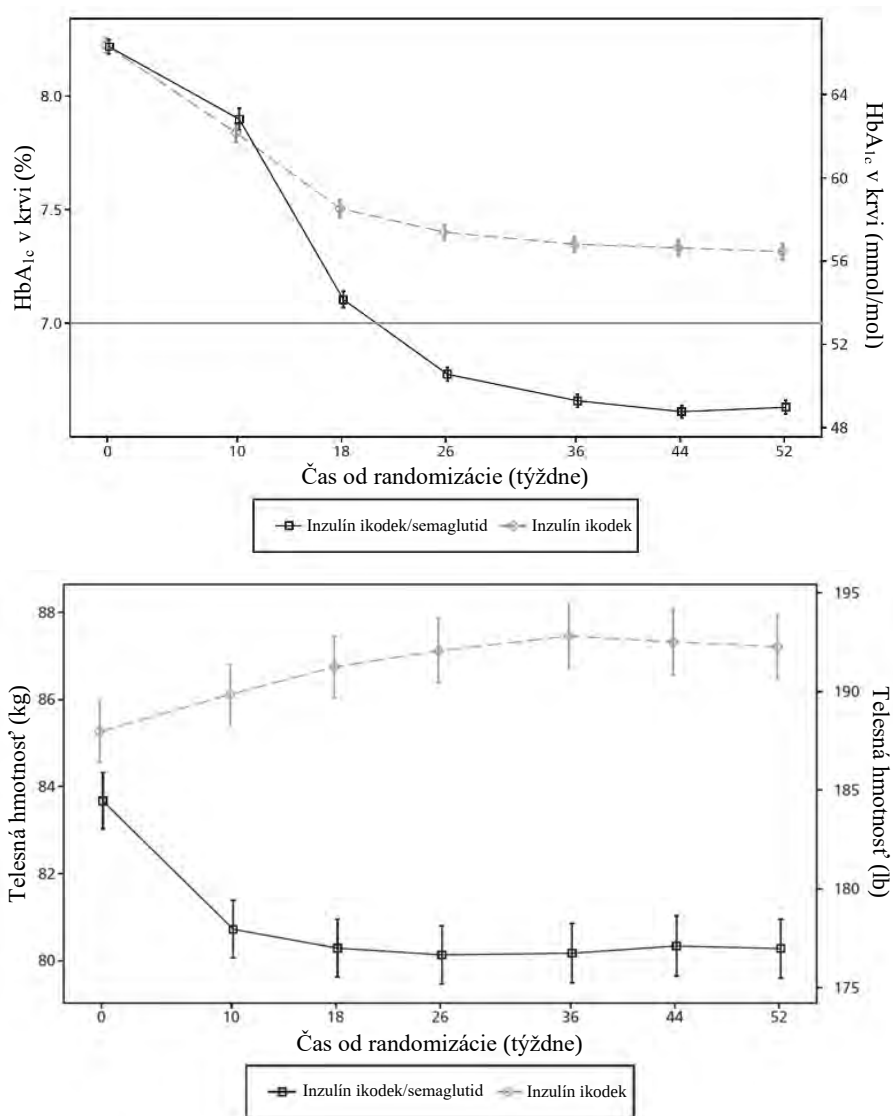
V klinických štúdiách fázy 3 bola úprava dávky založená na priemere troch hodnôt SMPG (*self-measured plasma glucose*, SMPG) pred raňajkami nameraných v deň titrácie a počas dvoch predchádzajúcich dní.

V klinických štúdiách fázy 3 u pacientov s diabetom mellitus 2. typu bolo umožnené zachovanie aktuálnej neinzulínovej antidiabetickej liečby s rovnakou úrovňou dávky s výnimkou glinidov, derivátov sulfonylmočovín a inhibítorov DPP-4, ktoré boli vysadené.

Prechod z bazálneho inzulínu: inzulín ikodek/semaglutid v porovnaní s bazálnym inzulínom ikodekom jedenkrát týždenne (štúdia 4 591 – COMBINE 1)

52-týždňová randomizovaná, otvorená klinická štúdia sa vykonala u pacientov s diabetom mellitus 2. typu nedostatočne kontrolovaných bazálnym inzulínom, ktorí boli randomizovaní na inzulín ikodek/semaglutid alebo inzulín ikodek, všetci s perorálnymi antidiabetikami (93,6 %) alebo bez nich (6,4 %). Vo východiskovom stave mali pacienti priemer trvania diabetu 15,34 rokov, priemernú hodnotu HbA_{1c} 8,22 % a priemernú hodnotu BMI 29,90 kg/m².

Kľúčové výsledky štúdie sú uvedené na obrázku 1 a v tabuľke 3.



Priemer (symbol) $\pm$ štandardná chyba priemeru (chybové pásy).

Obrázok 1 Priemerná zmena HbA_{1c} podľa týždňa liečby (hore) a telesná hmotnosť podľa týždňa liečby (dole) – COMBINE 1

Tabuľka 3 Výsledky z otvorenej (52-týždňovej) klinickej štúdie porovnávajúcej inzulín ikodek/semaglutid podávaný jedenkrát týždenne s inzulínom ikodekom podávaným jedenkrát týždenne u účastníkov s diabetom mellitus 2. typu nedostatočne kontrolovaných denným bazálnym inzulínom – COMBINE 1

	Inzulín ikodek/semaglutid	Inzulín ikodek
N (celý súbor na analýzu)	646	645
HbA_{1c} (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,22	8,22
Koniec skúšania*	6,67	7,33
Zmena v 52. týždni oproti východiskovej hodnote*	-1,55	-0,89
Odhadovaný rozdiel [95 % IS]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	

	Inzulín ikodek/semaglutid	Inzulín ikodek
Pacienti (%), ktorí dosiahli cieľové hodnoty HbA _{1c}		
< 7 % bez hypoglykémie 2. alebo 3. úrovne a bez nárastu telesnej hmotnosti	55,7	10,2
Odhadovaný pomer šancí [95 % IS]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	
Plazmatická glukóza nalačno (FPG) (mmol/l)		
Koniec skúšania*	6,92	7,06
Zmena v 52. týždni oproti východiskovej hodnote*	−1,68	−1,54
Odhadovaný rozdiel [95 % IS]	−0,14 [−0,38; 0,10] ^b	
Čas v rozsahu 3,9 – 10,0 mmol/l (70 – 180 mg/dl) (%)		
48. – 52. týždeň*	73,3	61,8
Odhadovaný rozdiel [95 % IS]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	83,67	85,26
Zmena v 52. týždni oproti východiskovej hodnote*	−3,70	1,89
Odhadovaný rozdiel [95 % IS]	−5,59 [−6,14; −5,04] ^a	
Podiel hypoglykemických epizód na PYE*		
2. úroveň alebo 3. úroveň (% pacientov*)	7,1	20,8
Miera hypoglykémie	0,153	0,68
Odhadovaný pomer mier [95 % IS]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Týždenná dávka bazálneho inzulínu (U)		
50. – 52. týždeň (priemer)*	182	355
Odhadovaný rozdiel [95 % IS]	−172 [−190; −155] ^b	

PYE = pacientoroky expozície.

* Priemer najmenších štvorcov (LS).

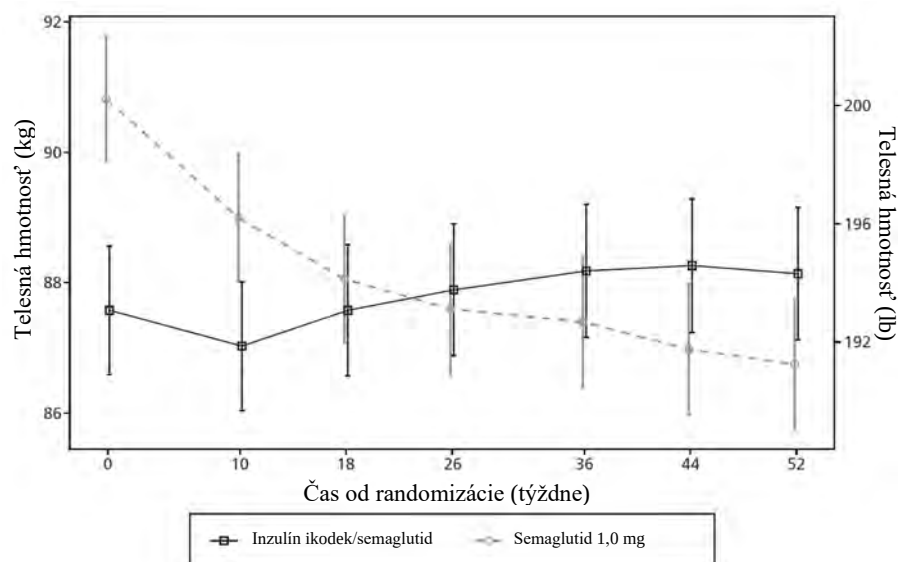
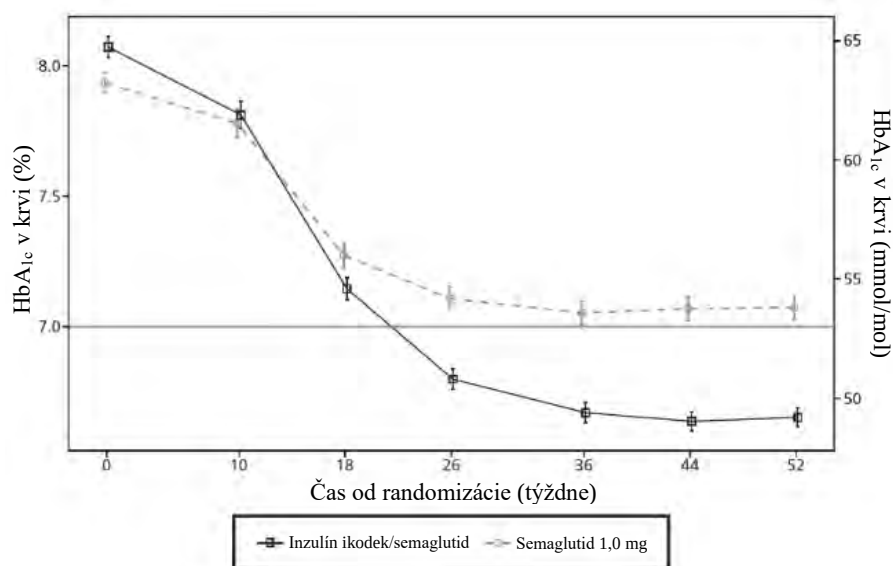
^a Kontrolované z hľadiska multiplicity.

^b Nekontrolované z hľadiska multiplicity.

^c 11,5 % zodpovedá približne o 166 minút dlhšiemu času v rámci rozsahu za deň.

Prechod z agonistu receptora GLP-1: inzulín ikodek/semaglutid v porovnaní s agonistom receptora GLP-1 (štúdia 4 592 – COMBINE 2)

V 52-týždňovej randomizovanej, otvorenej klinickej štúdii sa bezpečnosť a účinnosť inzulínu ikodeku/semaglutidu porovnávali so semaglutidom podávaným jedenkrát týždenne u pacientov s diabetom mellitus 2. typu, ktorí mali nedostatočnú glykemickú kontrolu pri použití agonistu receptora GLP-1. Štúdia hodnotila účinnosť oboch liečob s perorálnymi antidiabetikami (95,6 %) alebo bez nich (4,4 %). Vo východiskovom stave mali pacienti priemer trvania diabetu 12,64 rokov, priemernú hodnotu HbA_{1c} 8,0 % a priemernú hodnotu BMI 31,11 kg/m².



Priemer (symbol) ± štandardná chyba priemeru (chybové pásy).

Obrázok 2 Priemerná zmena HbA_{1c} podľa týždňa liečby (hore) a telesnej hmotnosti podľa týždňa liečby (dole) – COMBINE 2

Tabuľka 4 Výsledky z otvorenej (52-týždňovej) klinickej štúdie porovnávajúcej inzulín ikodek/semaglutid podávaný jedenkrát týždenne so semaglutidom podávaným jedenkrát týždenne u účastníkov s diabetom mellitus 2. typu nedostatočne kontrolovaných agonistom receptora GLP-1 – COMBINE 2

	Inzulín ikodek/semaglutid	Semaglutid 1,0 mg
N (celý súbor na analýzu)	342	341
HbA _{1c} (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,07	7,93
Koniec skúšania*	6,65	7,10
Zmena v 52. týždni oproti východiskovej hodnote*	-1,35	-0,90
Odhadovaný rozdiel [95 % IS]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Pacienti (%), ktorí dosiahli cieľové hodnoty HbA _{1c}		
< 7 % bez hypoglykémie 2. alebo 3. úrovne a bez nárastu telesnej hmotnosti v 52. týždni*	30,2	40,5
Odhadovaný pomer pravdepodobnosti [95 % IS]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	
Plazmatická glukóza nalačno (FPG) (mmol/l)		
Koniec skúšania*	6,98	8,05
Zmena oproti východiskovému stavu*	-2,48	-1,41
Odhadovaný rozdiel [95 % IS]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	87,58	90,82
Zmena v 52. týždni oproti východiskovej hodnote*	0,84	-3,70
Odhadovaný rozdiel [95 % IS]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
Podiel hypoglykemických epizód na PYE*		
2. úroveň alebo 3. úroveň (% pacientov*)	-3,5	3,8
Miera hypoglykémie	0,0399	0,0334
Odhadovaný pomer mier [95 % IS]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

PYE = pacientoroky expozície.

* Priemer najmenších štvorcov (LS).

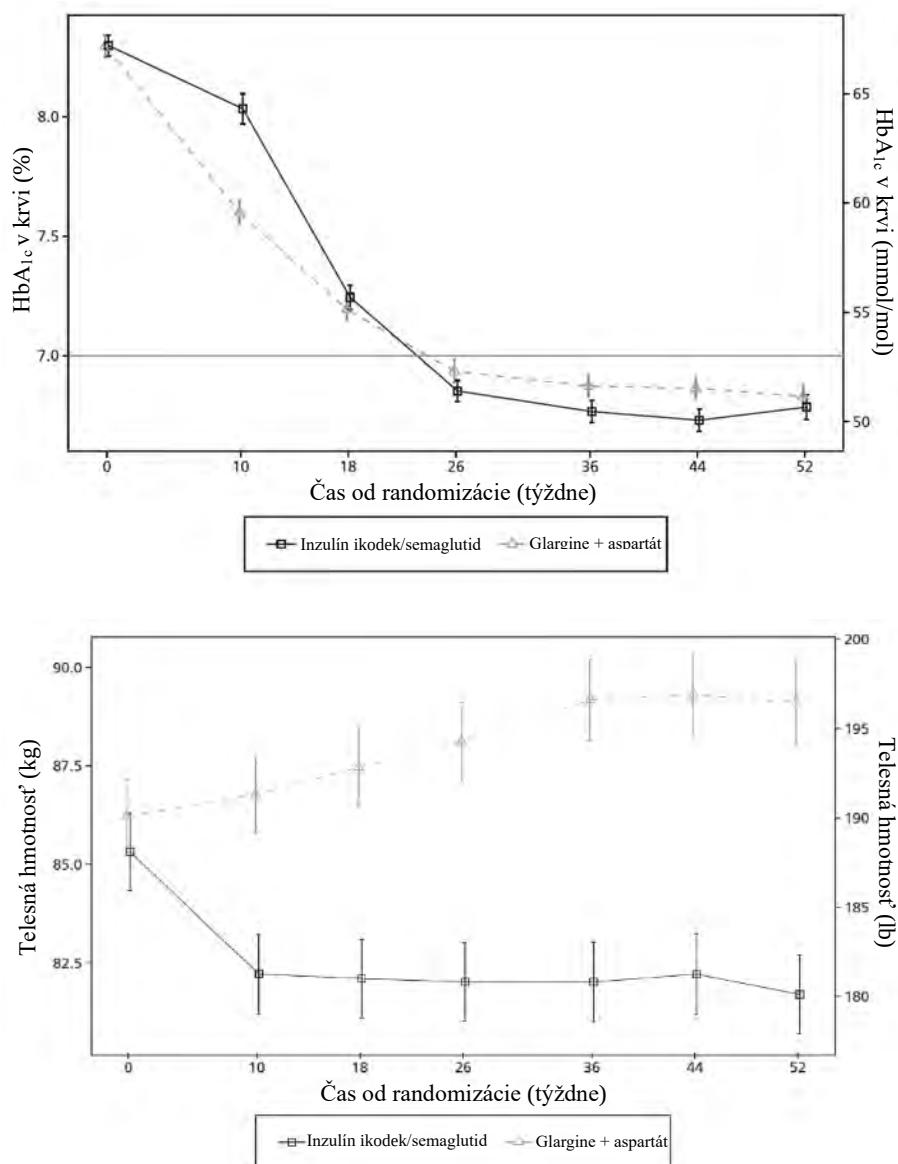
^a Kontrolované z hľadiska multiplicity.

^b Nekontrolované z hľadiska multiplicity.

Prechod z režimu inzulínu vrátane bazálneho inzulínu: inzulín ikodek/semaglutid v porovnaní s režimom bazálneho bolusu (štúdia 4 593 – COMBINE 3).

52-týždňová randomizovaná, otvorená klinická štúdia sa vykonala s pacientmi s diabetom mellitus 2. typu s nedostatočnou kontrolou bazálnym inzulínom, ktorí boli randomizovaní na režim s inzulínom ikodekom/semaglutidom alebo bolusovým bazálnym inzulínom, všetci s perorálnymi antidiabetikami (95,3 %) alebo bez nich (4,7 %). Režim bolusového bazálneho inzulínu pozostával z každodenného bazálneho inzulínu (inzulín glargín 100 jednotiek/ml) v kombinácii s bolusovým inzulínom (inzulín aspart). Vo východiskovom stave mali pacienti priemer trvania diabetu 14,42 rokov, priemernú hodnotu HbA_{1c} 8,30 % a priemernú hodnotu BMI 30,39 kg/m².

Kľúčové výsledky štúdie sú uvedené na obrázku 3 a v tabuľke 5.



Priemer (symbol) $\pm$ štandardná chyba priemeru (chybové pásy).

Obrázok 3 Priemerná zmena HbA_{1c} podľa týždňa liečby (hore) a telesná hmotnosť podľa týždňa liečby (dole) – COMBINE 3

Tabuľka 5 Výsledky z otvorenej (52-týždňovej) klinickej štúdie porovnávajúcej inzulín ikodek/semaglutid podávaný jedenkrát týždenne s každodenným inzulínom glargínom kombinovaným s inzulínom aspartom u účastníkov s diabetom mellitus 2. typu nedostatočne kontrolovaných každodenným bazálnym inzulínom – COMBINE 3

	Inzulín ikodek/semaglutid	Režim bolusového bazálneho inzulínu
N (celý súbor na analýzu)	340	339
HbA _{1c} (%)		
Východisková hodnota (priemer)	8,30	8,29
Koniec skúšania*	6,83	6,89
Zmena v 52. týždni oproti východiskovej hodnote*	-1,47	-1,40
Odhadovaný rozdiel [95 % IS]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
Pacienti (%), ktorí dosiahli cieľové hodnoty HbA _{1c}		
< 7 % bez hypoglykémie 2. alebo 3. úrovne a bez nárastu telesnej hmotnosti*	50,1	5,95

	Inzulín ikodek/semaglutid	Režim bolusového bazálneho inzulínu
Odhadovaný pomer pravdepodobnosti [95 % IS]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	
Plazmatická glukóza nalačno (FPG) (mmol/l)		
Koniec skúšania*	7,12	7,10
Zmena v 52. týždni oproti východiskovej hodnote*	−1,56	−1,58
Odhadovaný rozdiel [95 % IS]	0,02 [−0,34; 0,38] ^c	
Čas v rozsahu 3,9 – 10,0 mmol/l (70 – 180 mg/dl) (%)		
48. – 52. týždeň*	68,6	66,4
Odhadovaný rozdiel [95 % IS]	2,21 [−0,86; 5,27] ^{c, d}	
Telesná hmotnosť (kg)		
Východisková hodnota (priemer)	85,32	86,22
Zmena v 52. týždni oproti východiskovej hodnote*	−3,56	3,16
Odhadovaný rozdiel [95 % IS]	−6,72 [−7,58; −5,86] ^b	
Podiel hypoglykemických epizód na PYE*		
2. úroveň alebo 3. úroveň (% pacientov*)	10,0	58,5
Miera hypoglykémie	0,257	2,18
Odhadovaný pomer mier [95 % IS]	0,12 [0,08; 0,17] ^b	
Týždenná dávka inzulínu (celková) (U)		
50. – 52. týždeň (priemer)*	196	466
Odhadovaný rozdiel [95 % IS]	−270 [−303; −236] ^b	

PYE = pacientoroky expozície.

* Priemer najmenších štvorcov (LS).

^a Kontrolované z hľadiska multiplicity. Hranica neinferiority 0,3 % bodu.

^b Kontrolované z hľadiska multiplicity.

^c Nekontrolované z hľadiska multiplicity.

^d 2,21 % zodpovedá približne 31 minútam.

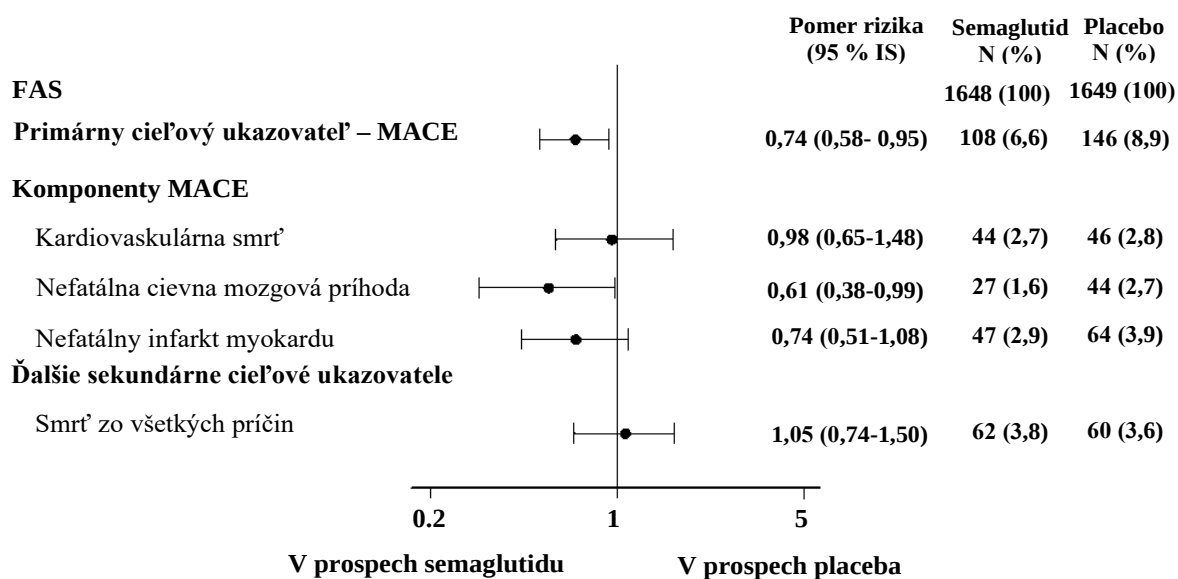
Kardiovaskulárne výsledky v programe SUSTAIN (semaglutid)

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na kardiovaskulárne výsledky s inzulínom ikodekom/semaglutidom. Účinok semaglutidu, monozložky inzulínu ikodeku/semaglutidu, na kardiovaskulárne udalosti u dospelých s diabetom mellitus 2. typu, ktorí mali stanovené kardiovaskulárne (KV) ochorenie alebo boli vystavení riziku KV ochorenia, sa hodnotil v štúdiu SUSTAIN 6 (štúdia zameraná na kardiovaskulárne výsledky so semaglutidom podávaným subkutánne jedenkrát týždenne).

Štúdia SUSTAIN 6 bola 104-týždňová dvojito zaslepená štúdia s 3 297 pacientmi s diabetom mellitus 2. typu s vysokým kardiovaskulárnym rizikom. Títo pacienti boli okrem štandardnej starostlivosti randomizovaní buď do skupiny so subkutánnym semaglutidom v dávke 0,5 mg jedenkrát týždenne, subkutánnym semaglutidom v dávke 1 mg jedenkrát týždenne, alebo do skupiny so zodpovedajúcim placebo, a následne boli sledovaní počas 2 rokov.

Študovaná populácia bola rozdelená podľa veku takto: 1 598 pacientov (48,5 %) ≥ 65 rokov, 321 (9,7 %) ≥ 75 rokov a 20 (0,6 %) ≥ 85 rokov. Z celkového počtu bolo 2 358 pacientov s normálnou alebo miernou poruchou funkcie obličiek, 832 so stredne ťažkou a 107 s ťažkou alebo terminálnou poruchou funkcie obličiek. Mužov bolo 61 %, priemerný vek bol 65 rokov a priemerný BMI bol 33 kg/m². Priemerné trvanie diabetu bolo 13,9 roka.

Primárny cieľový ukazovateľ bol čas od randomizácie do prvého výskytu významných nežiaducich kardiovaskulárnych udalostí (*major adverse cardiovascular event*, MACE): kardiovaskulárna smrť, nefatálny infarkt myokardu alebo nefatálna cievna mozgová príhoda. (obrázok 4).



Obrázok 4 Pruhoý graf: analýzy času do prvého výskytu kompozitného výsledku, jeho komponentov a smrti zo všetkých príčin (SUSTAIN 6)

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií s inzulínom ikodekom/semaglutidom vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre diabetes mellitus 2. typu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

Imunogenicitá

U pacientov s diabetes mellitus 2. typu vedie liečba inzulínom ikodekom/semaglutidom k indukcii protilátok proti lieku (*anti-drug antibody*, ADA) proti subkutánnemu inzulínu ikodeku aj semaglutidu. U pacientov predtým neliečených inzulínom sa u 68,2 % vytvorili protilátky proti inzulínu ikodeku (COMBINE 2). U pacientov, ktorí boli v minulosti liečení inzulínom, sa u 72,5 % vytvorili protilátky proti inzulínu ikodeku (COMBINE 1). Väčšina pacientov pozitívnych na protilátky proti inzulínu ikodeku mala tiež krížovú reakciu na ľudský inzulín. Titre ADA dosiahli vrchol skoro, po 6 – 10 týždňoch liečby a následne klesali.

Nezdalo sa, že by protilátky proti inzulínu ikodeku boli spojené so zvýšeným rizikom reakcií v mieste podania injekcie, precitlivenosti či hypoglykemických epizód. Z dôvodu obmedzeného počtu prípadov nemožno vyvodiť žiadne pevné závery týkajúce sa korelácie medzi zmenou titrov protilátok oproti východiskovému stavu a parametrami účinnosti. Zistenia o imunogenicitě po 26 týždňoch v programe vývoja pre inzulín ikodek však nenaznačili žiadnu koreláciu medzi zmenou protilátok proti inzulínu ikodeku a parametrami účinnosti.

Tvorba protilátok proti semaglutidu pri liečbe inzulínom ikodekom/semaglutidom sa vyskytovala zriedkavo, protilátky proti semaglutidu sa vytvorili iba u 1,4 % a boli väčšinou prechodnej povahy. Počet prípadov bol príliš nízky na to, aby umožnil riadne vyhodnotenie súvislostí s parametrami účinnosti a bezpečnosti. V programe vývoja pre subkutánnu semaglutid nebol zistený žiadny vplyv na expozíciu semaglutidu, HbA_{1c} alebo profil bezpečnosti semaglutidu a nebola evidentná žiadna súvislosť s nežiaducimi udalosťami spojenými s imunogenicitou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nasledujúci text sa zameriava na farmakokinetické vlastnosti inzulínu ikodeku/semaglutidu, pokiaľ nie je uvedené, že prezentované údaje sa týkajú podávania samotného inzulínu ikodeku alebo samotného semaglutidu.

Farmakokinetický profil inzulínu ikodeku/semaglutidu je v súlade s dávkovaním jedenkrát týždenne a koncentrácia inzulínu ikodeku a semaglutidu v klinicky ustálenom stave sa dosiahne po 3 – 4 týždňoch podávania jedenkrát týždenne.

Účinok protilátok proti lieku sa nepovažuje za klinicky relevantný pre FK semaglutidu alebo inzulínu ikodeku.

Absorpcia

V klinických farmakologických štúdiách nebola celková expozícia (relatívna biologická dostupnosť) inzulínu ikodeku a semaglutidu ovplyvnená klinicky relevantným spôsobom, keď sa podával ako inzulín ikodek/semaglutid, v porovnaní so samostatným podávaním inzulínu ikodeku a semaglutidu.

Nepozorovali sa žiadne klinicky relevantné rozdiely v odhadovanej maximálnej koncentrácii a čase do maximálnej koncentrácie inzulínu ikodeku po podaní inzulínu ikodeku/semaglutidu a samostatnom podaní inzulínu ikodeku.

Maximálna koncentrácia semaglutidu bola vyššia (až 2-násobne po podaní jednej dávky a odhadnutá na 1,5-násobok v ustálenom stave) a čas do maximálnej koncentrácie po podaní inzulínu ikodeku/semaglutidu sa vyskytoval skôr v porovnaní so samostatným podaním semaglutidu.

Distribúcia

Inzulín ikodek a semaglutid sa vo veľkej miere viažu na plazmatické proteíny (> 99 % pre oba).

Biotransformácia

Degradácia inzulínu ikodeku je podobná degradácii ľudského inzulínu. Všetky vzniknuté metabolity sú neaktívne.

Semaglutid sa vo veľkej miere metabolizuje proteolytickým štiepením hlavného reťazca peptidu a postupnou beta-oxidáciou postranného reťazca mastnej kyseliny. Predpokladá sa, že na metabolizme semaglutidu sa podieľa enzým neutrálna endopeptidáza (NEP).

Eliminácia

Inzulín ikodek a semaglutid majú polčas eliminácie približne 1 týždeň po subkutánnom podaní.

V štúdií s jednou subkutánnou dávkou rádioaktívne označeného semaglutidu sa zistilo, že primárne cesty vylučovania látok súvisiacich so semaglutidom boli močom a stolicou. Približne 2/3 materiálu súvisiaceho so semaglutidom boli vylúčené močom a približne 1/3 stolicou. Približne 3 % dávky sa vylúčili močom ako intaktný semaglutid. U pacientov s diabetom 2. typu bol klírens semaglutidu približne 0,05 l/h. Pri polčase eliminácie približne 1 týždeň bude semaglutid prítomný v krvnom obehú približne 5 týždňov po poslednej dávke.

Linearita/nelinearita

Expozícia inzulínu ikodeku sa v rámci skúmaného rozsahu dávok (40 – 350 U) zvyšuje úmerne dávke inzulínu ikodeku/semaglutidu. Expozícia semaglutidu sa v rámci sledovaného rozsahu dávok (0,1 – 1 mg) zvyšuje približne úmerne dávke inzulínu ikodeku/semaglutidu.

Osobitné skupiny pacientov

Vek, pohlavie a etnický pôvod

Vek (22 – 87 rokov), pohlavie, rasa (biela, čierna alebo afro-americká, čínska, japonská a iná ázijská) a etnická príslušnosť (hispánska alebo latinsko-americká, nehispánska alebo nelatinsko-americká) nemali na základe výsledkov populačnej farmakokinetickej analýzy žiaden klinicky relevantný účinok na farmakokinetiku inzulínu ikodeku/semaglutidu.

Porucha funkcie obličiek

Celkovo sú na základe populačnej FK analýzy po podaní inzulínu ikodeku/semaglutidu zachované farmakokinetické vlastnosti inzulínu ikodeku a semaglutidu a medzi účastníkmi s normálnou funkciou obličiek a pacientmi s poruchou funkcie obličiek nie je žiadny klinicky relevantný rozdiel, aj keď skúsenosti u pacientov s ochorením obličiek v koncovom štádiu sú obmedzené.

Inzulín ikodek

Nie je žiadny rozdiel vo farmakokinetike inzulínu ikodeku medzi zdravými účastníkmi a pacientmi s poruchou funkcie obličiek.

Semaglutid

Porucha funkcie obličiek nemá vplyv na farmakokinetiku semaglutidu klinicky relevantným spôsobom.

To sa preukázalo pri jednorazovej subkutánnej dávke 0,5 mg semaglutidu u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie obličiek (mierna, stredne závažná, závažná alebo pacienti na dialýze) v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou obličiek. Tiež sa to preukázalo u účastníkov s diabetom mellitus 2 typu a s poruchou funkcie obličiek na základe údajov z klinických štúdií fázy 3a, aj keď skúsenosti u pacientov s ochorením obličiek v koncovom štádiu sú obmedzené.

Porucha funkcie pečene

Inzulín ikodek

Nie je žiadny rozdiel vo farmakokinetike inzulínu ikodeku medzi zdravými účastníkmi a pacientmi s poruchou funkcie pečene.

Semaglutid

Porucha funkcie pečene nemá žiadny vplyv na expozíciu semaglutidu. Farmakokinetika semaglutidu sa hodnotila u pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene (mierna, stredne závažná, závažná) v porovnaní s účastníkmi s normálnou funkciou pečene v klinickej štúdii s jednorazovou subkutánnou dávkou 0,5 mg semaglutidu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje o inzulíne ikodeku/semaglutide získané na základe štúdií toxicity po opakovanom podávaní neodhalili žiadne osobitné bezpečnostné obavy u ľudí.

Inzulín ikodek

Predklinické údaje o monozložke inzulíne ikodeku získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a reprodukčnej toxicity neodhalili žiadne osobitné bezpečnostné riziká pre ľudí. Pomer mitogénneho potenciálu oproti metabolickej sile inzulínu ikodeku je porovnateľný s ľudským inzulínom.

Semaglutid

Predklinické údaje o monozložke semaglutide získané na základe farmakologických štúdií bezpečnosti, toxicity po opakovanom podávaní a genotoxicity neodhalili žiadne osobitné bezpečnostné riziká pre ľudí.

U hlodavcov boli pozorované neletálne C-bunkové tumory štítnej žľazy, ktoré sú skupinovým účinkom agonistov receptora GLP-1. V 2-ročných štúdiách karcinogenity u potkanov a myší semaglutid spôsoboval C-bunkové tumory štítnej žľazy pri klinicky významných expozíciách. Neboli pozorované žiadne iné tumory súvisiace s liečbou. C-bunkové tumory u hlodavcov sú spôsobené negenotoxickým mechanizmom sprostredkovaným špecifickým receptorom GLP-1, na ktorý sú hlodavce obzvlášť citlivé. Relevantnosť pre ľudí sa považuje za nízku, ale nedá sa úplne vylúčiť.

V štúdiách fertility u potkanov semaglutid neovplyvnil párenie ani samčiu fertilitu. U samíc potkanov sa pozorovalo predĺženie estrálneho cyklu a mierna redukcia *corpora lutea* (ovulácií) pri dávkach súvisiacich s úbytkom telesnej hmotnosti u matky.

V štúdiách embryonálneho a fetálneho vývinu u potkanov semaglutid spôsoboval embryotoxicitu pod úrovňou klinicky významných expozícií. Semaglutid spôsobil značné úbytky telesnej hmotnosti u matky a znížil prežívanie a rast embryí. U plodov boli pozorované závažné skeletálne a viscerálne malformácie vrátane účinkov na dlhé kosti, rebrá, stavce, chvost, krvné cievy a mozgové komory. Mechanistické hodnotenia ukázali, že embryotoxicita zahŕňa poruchu zásobovania embrya živinami cez žltkový vak potkanov sprostredkovanú receptorom GLP-1. V dôsledku medzidruhových rozdielov v anatómii a funkcii žltkového vaku a v dôsledku nedostatočnej expresie receptora GLP-1 v žltkovom vaku u nehumánnych primátov je nepravdepodobné, že by mal tento mechanizmus význam u ľudí. Priamy účinok semaglutidu na plod však nemožno vylúčiť.

V štúdiách vývinovej toxicity u králikov a makakov dlhochvostých sa pri klinicky významných expozíciách pozorovali zvýšené incidencie potratov a mierne zvýšené incidencie abnormalít plodov. Tieto nálezy sa zhodovali so značným úbytkom telesnej hmotnosti u matky v miere do 16 %. Nie je známe, či tieto účinky súvisia so zníženou konzumáciou potravy u matky v priamom dôsledku účinku GLP-1.

Postnatálny rast a vývin sa hodnotili u makakov dlhochvostých. Mláďatá boli trochu menšie pri narodení, ale počas obdobia laktácie sa zotavili.

U juvenilných potkanov semaglutid spôsobil oneskorené pohlavné dospievanie u samcov aj samíc. Tieto oneskorenia nemali vplyv na fertilitu ani reprodukčnú schopnosť u žiadneho z pohlaví a ani na schopnosť samíc udržať si graviditu.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

octan zinočnatý
glycerol (E422)
fenol
metakrezol
chlorid sodný
hydroxid sodný (na úpravu pH) (E 524)
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) (E 507)
voda na injekcie

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

Kyinsu sa nesmie pridávať do infúzných tekutín.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Čas použiteľnosti po prvom otvorení pera

Po prvom otvorení, alebo keď sa nosí ako rezerva, možno tento liek uchovávať maximálne:

- 6 týždňov (Kyinsu 700 jednotiek/ml + 2 mg/ml injekčný roztok v naplnenom pere (0,43 ml)),
- 8 týždňov (Kyinsu 700 jednotiek/ml + 2 mg/ml injekčný roztok v naplnenom pere (1,5 ml a 1 ml)).

Uchovávajúte pri teplote do 30 °C.

Možno uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Ponechajte kryt na pere na ochranu pred svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Pred prvým otvorením

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke. Neuchovávajúte v blízkosti mraziacej jednotky.

Ponechajte kryt na pere na ochranu pred svetlom.

Po prvom otvorení, alebo keď sa nosí ako rezerva

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

0,43 ml, 1 ml alebo 1,5 ml roztok v náplni (sklo typu I) s piestom (chlórbutyl) a laminovanou gumovou vrstvou (brómbutyl) obsiahnutý v naplnenom jednorazovom pere viacdávkovom pere vyrobenom z polypropylénu, polyoxymetylénu, polykarbonát-akrylonitrilbutadiénstyrénu a akrylonitrilbutadiénstyrénu.

Naplnené pero je určené na použitie s jednorazovými ihlami 30G, 31G a 32G s dĺžkou do 8 mm.

Telo pera je zelené a označenie pera je ružové s modro sfarbeným rámčekom, v ktorom je zvýraznená sila zloženia. Vonkajší obal je ružový so silou zloženia uvedenou v modro sfarbenom rámčeku.

Veľkosti balenia

Kyinsu naplnené pero obsahujúce 300 jednotiek inzulínu ikodeku a 0,86 mg semaglutidu v 0,43 ml roztoku

- 1 naplnené pero bez ihliel.
- 1 naplnené pero so 6 jednorazovými ihlami NovoFine Plus.

Kyinsu naplnené pero obsahujúce 700 jednotiek inzulínu ikodeku a 2 mg semaglutidu v 1 ml roztoku

- 1 naplnené pero bez ihliel.
- 1 naplnené pero s 9 jednorazovými ihlami NovoFine Plus.

Kyinsu naplnené pero obsahujúce 1 050 jednotiek inzulínu ikodeku a 3 mg semaglutidu v 1,5 ml roztoku

- 1 naplnené pero bez ihliel.
- 1 naplnené pero s 9 jednorazovými ihlami NovoFine Plus.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Tento liek je určený na použitie len pre jednu osobu.

Kyinsu sa nesmie používať, ak roztok nie je číry a bezfarebný alebo takmer bezfarebný.

Kyinsu sa nesmie používať, ak bol zmrazený.

Pred každým podaním injekcie sa vždy musí nasadiť nová ihla.

Ihly sa nesmú používať opakovane. Ihly sa musia ihneď po použití zlikvidovať.

V prípade upchatia ihliel sa musia pacienti riadiť pokynmi uvedenými v návode na použitie, ktorý je súčasťou písomnej informácie pre používateľa.

Podrobný návod na použitie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

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. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu/en>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÝCH LIEČIV A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologických liečiv

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

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú PSUR tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

- **Nadstavbové opatrenia na minimalizáciu rizika**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne pred uvedením lieku na trh vzdelávaciu príručku zameriavajúcu sa na všetkých pacientov, ktorí budú liečení liekom Kyinsu. Cieľom vzdelávacej príručky je zvýšiť povedomie a opísať kľúčové body používania na minimalizáciu rizika chýb pri liečbe v dôsledku zámieny a počas prechodu z inej injekčne podávanej liečby diabetu na Kyinsu jedenkrát týždenne u dospelých s diabetom mellitus 2. typu.

Vzdelávacia príručka obsahuje informácie a pokyny týkajúce sa nasledujúcich kľúčových prvkov:

Chyby pri liečbe počas prechodu z inej injekčne podávanej liečby cukrovky:

- pokyny uvádzajúce, že úprava dávky Kyinsu sa líši od iných injekčne podávaných liečob diabetu,
- pokyny na prísne dodržiavanie týždenného dávkovacieho režimu podľa predpisu poskytovateľa zdravotnej starostlivosti,
- pokyny na kontrolu, koľko dávkovacích jednotiek bolo zvolených pred podaním týždennej dávky,
- pokyny, aby ste na výber dávky vždy použili počítadlo dávky a ukazovateľ dávky. Nepočítajte nastavovanú dávku podľa cvaknutí pera.

Chyby pri liečbe v dôsledku zámieny:

- pred každým podaním injekcie vždy skontrolujte označenie lieku, aby ste predišli náhodným zámenám medzi liekom Kyinsu a inými injekčne podávanými liečbami diabetu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii sa dohodne na konečnom obsahu vzdelávacej príručky spolu s komunikačným plánom s príslušným vnútroštátnym orgánom v každom členskom štáte pred distribúciou vzdelávacej príručky v členskom štáte.

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Kyinsu (700 jednotiek + 2 mg)/ml injekčný roztok v naplnenom pere
inzulín ikodek/semaglutid

2. LIEČIVÁ

1 ml roztoku obsahuje 700 jednotiek inzulínu ikodeku a 2 mg semaglutidu.

Každé naplnené pero obsahuje 300 jednotiek inzulínu ikodeku a 0,86 mg semaglutidu v 0,43 ml roztoku.

Každé naplnené pero obsahuje 700 jednotiek inzulínu ikodeku a 2 mg semaglutidu v 1 ml roztoku.

Každé naplnené pero obsahuje 1 050 jednotiek inzulínu ikodeku a 3 mg semaglutidu v 1,5 ml roztoku.

10 dávkovacích jednotiek obsahuje 10 jednotiek inzulínu ikodeku a 0,029 mg semaglutidu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Octan zinočnatý, glycerol, fenol, metakrezol, chlorid sodný, hydroxid sodný (na úpravu pH), kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) a voda na injekcie. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok

FlexTouch

1 x 0,43 ml naplnené pero

1 x 0,43 ml naplnené pero so 6 jednorazovými ihlami

1 x 1 ml naplnené pero

1 x 1 ml naplnené pero s 9 jednorazovými ihlami

1 x 1,5 ml naplnené pero

1 x 1,5 ml naplnené pero s 9 jednorazovými ihlami

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
subkutánne použitie

jedenkrát týždenne

Pero zobrazuje dávkovacie jednotky.

Jeden prírastok sa rovná 10 dávkovacím jednotkám.

Tu otvoriť

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Používajte len číry, bezfarebný alebo takmer bezfarebný roztok.

Určené na použitie len pre jednu osobu.

Pri každom podaní injekcie použite novú ihlu.

Ihly nie sú súčasťou balenia.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP/

Po prvom použití: použite do 8 týždňov (naplnené perá s objemom 1 ml a 1,5 ml)

Po prvom použití: použite do 6 týždňov (naplnené pero s objemom 0,43 ml)

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C)

Neuchovávajte v mrazničke

Po prvom otvorení:

Uchovávajte pri teplote do 30 °C

Možno uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C)

Ponechajte kryt na pere na ochranu pred svetlom

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Po každom podaní injekcie bezpečne zlikvidujte ihlu.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/25/1992/001 1 naplnené pero s objemom 0,43 ml bez ihl
EU/1/25/1992/002 1 naplnené pero s objemom 0,43 ml so 6 jednorazovými ihlami
EU/1/25/1992/003 1 naplnené pero s objemom 1 ml bez ihl
EU/1/25/1992/004 1 naplnené pero s objemom 1 ml s 9 jednorazovými ihlami
EU/1/25/1992/005 1 naplnené pero s objemom 1,5 ml bez ihl
EU/1/25/1992/006 1 naplnené pero s objemom 1,5 ml s 9 jednorazovými ihlami

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Kyinsu

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
OZNAČENIE PERA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Kyinsu (700 jednotiek + 2 mg)/ml injekčný roztok
inzulín ikodek/semaglutid
FlexTouch
s.c.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

subkutánne použitie
jedenkrát týždenne

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. INÉ

Novo Nordisk A/S

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Kyinsu (700 jednotiek + 2 mg)/ml injekčný roztok v naplnenom pere inzulín ikodek/semaglutid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Kyinsu a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Kyinsu
3. Ako používať Kyinsu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Kyinsu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Kyinsu a na čo sa používa

Kyinsu je liek na cukrovku obsahujúci dve liečivá:

- Inzulín ikodek: náhrada za inzulín, účinkuje rovnakým spôsobom ako prirodzene tvorený inzulín, ale pôsobí dlhšie. Pomáha regulovať množstvo cukru v krvi.
- Semaglutid: látka, ktorá pôsobí podobne ako hormón GLP-1 vo vašom tele. Znižuje hladinu cukru v krvi, keď je príliš vysoká.

Kyinsu sa používa kontrolu vysokej hladiny cukru v krvi u dospelých s cukrovkou 2. typu, u ktorých nie je hladina cukru v krvi kontrolovaná bazálnym inzulínom alebo glukagónom podobným peptidom 1 (GLP-1). Kyinsu sa používa spolu s diétou, cvičením a perorálnymi (užívanými ústami) liekmi na liečbu cukrovky.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Kyinsu

Nepoužívajte Kyinsu

- ak ste alergický na inzulín ikodek, semaglutid alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Kyinsu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- máte cukrovku 1. typu - stav, pri ktorom vaše telo neprodukuje dostatok inzulínu.
- máte diabetickú ketoacidózu – komplikáciu spôsobujúcu nadmerné množstvo kyseliny v krvi.
- máte nízku hladinu cukru v krvi. Môže sa to stať, ak je dávka Kyinsu príliš vysoká, ak vynecháte jedlo alebo ak ste neplánovane vykonávali namáhavú fyzickú aktivitu – riadte sa

pokynmi na konci tejto písomnej informácie pod „Príliš nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia)“.

- máte vysokú hladinu cukru v krvi – riad'te sa odporúčaniami uvedenými na konci tejto písomnej informácie pod „Príliš vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia)“.
- máte závažné srdcové zlyhávanie.
- užívate pioglitazón. Keď sa pioglitazón používa spolu s inzulínom, vyžaduje si to osobitnú pozornosť – pozri časť „Pioglitazón“ nižšie,
- máte problémy s očami. Rýchle zlepšenie regulácie hladiny cukru v krvi môže viesť k dočasnému zhoršeniu diabetickej očnej retinopatie. Toto ochorenie očí môže u ľudí s cukrovkou spôsobiť stratu zraku a slepotu. Ak máte problémy s očami, obráťte sa na svojho lekára.

Uistite sa, že používate správny liek. Pred každým podaním injekcie skontrolujte označenie pera, aby nedošlo k zámene lieku Kyinsu a iných liekov. Používatelia, ktorí sú nevidiaci alebo slabozrakí, musia získať pomoc od osoby s dobrým zrakom, ktorá je vyškolená v používaní naplneného pera.

Počas liečby liekom Kyinsu sa poraďte so svojim lekárom, lekárnikom alebo zdravotnou sestrou, ak máte:

- silnú a pretrvávajúcu bolesť v oblasti žalúdka. Môže to byť príznak zápalu pankreasu (akútna pankreatitída),
- stratu tekutín z tela (dehydratácia), napr. v prípade vracania a hnačky. Je dôležité piť veľa tekutín, najmä počas prvých týždňov liečby liekom Kyinsu. Je to obzvlášť dôležité, ak máte ťažkosti s obličkami,
- zmeny na koži v mieste podania injekcie. Miesto podania injekcie sa musí pravidelne meniť, aby sa predišlo zmenám v tukovom tkanive pod kožou. Medzi takéto zmeny patrí hrubnutie alebo zmršťovanie kože alebo hrčky pod kožou. Kyinsu nemusí fungovať dobre, ak si podáte injekciu do oblasti hrčiek (pozri časť 3 „Ako používať Kyinsu“). Ak si v súčasnosti podávate injekciu do oblasti hrčiek, predtým ako začnete s podávaním injekcie do inej oblasti, obráťte sa na svojho lekára. Váš lekár vám môže odporučiť, aby ste si dôkladnejšie kontrolovali hladinu cukru v krvi a upravili dávku Kyinsu alebo iného lieku na cukrovku.

Prechod z iných injekčne podávaných liekov na cukrovku

Keď prechádzate z iných denne alebo jedenkrát týždenne injekčne podávaných liekov na cukrovku na Kyinsu jedenkrát týždenne, je dôležité, aby ste vždy skontrolovali, či si podávate predpísanú dávku. Vždy dodržiavajte odporúčania svojho lekára týkajúce sa množstva lieku, ktorý si máte podať (pozri časť 3). Ak si nie ste istý, ako používať Kyinsu, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.

Vniknutie jedla alebo tekutiny do pľúc počas anestézie

Niektorí pacienti užívajúci lieky, ako je semaglutid (jedna z látok v lieku Kyinsu), mali počas celkovej anestézie alebo hlbkej sedácie problémy s vniknutím jedla alebo tekutiny do pľúc. Predtým ako podstúpíte zákrok, ktorý si vyžaduje celkovú anestéziu alebo hlbokú sedáciu, povedzte zdravotníckemu pracovníkovi, že užívate Kyinsu.

Protilátky proti lieku Kyinsu

Liečba liekom Kyinsu môže spôsobiť, že telo si vytvorí protilátky proti inzulínu alebo hormónu GLP-1. Veľmi zriedkavo si to môže vyžadovať zmenu dávky lieku Kyinsu.

Deti a dospievajúci

Nepodávajte tento liek deťom a dospievajúcim mladším ako 18 rokov. V tejto vekovej skupine neexistujú žiadne skúsenosti s používaním lieku Kyinsu.

Iné lieky a Kyinsu

Ak teraz používate alebo ste v poslednom čase používali, či práve budete používať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre. Niektoré lieky ovplyvňujú vašu hladinu cukru v krvi, čo môže znamenať, že dávka Kyinsu sa musí zmeniť.

Ak používate **liečbu bazálnym inzulínom alebo agonistom receptora GLP-1**, poraďte sa so svojím lekárom, kedy máte ukončiť liečbu bazálnym inzulínom a agonistom receptora GLP-1 pred začatím liečby liekom Kyinsu.

Nižšie sú uvedené najbežnejšie lieky, ktoré môžu ovplyvniť vašu liečbu liekom Kyinsu.

Možno budete potrebovať nižšiu dávku Kyinsu ak užívate:

- iné lieky na cukrovku (ústami alebo injekciou),
- sulfónamidy – na bakteriálne infekcie,
- anabolické steroidy, ako je testosterón,
- betablokátory – na vysoký krvný tlak, ochorenie srdca alebo iné ochorenia. Môžu sťažiť rozpoznanie varovných príznakov nízkej hladiny cukru v krvi (pozri informácie v rámečku na konci tejto písomnej informácie v časti Varovné príznaky príliš nízkej hladiny cukru v krvi),
- kyselina acetylsalicylová a lieky nazývané „salicyláty“ – na bolesť a miernu horúčku,
- inhibítory monoaminoxidázy – na depresiu alebo Parkinsonovu chorobu,
- inhibítory enzýmu konvertujúceho angiotenzín – na niektoré problémy so srdcom alebo vysoký krvný tlak.

Tieto lieky môžu pri súbežnom používaní s Kyinsu spôsobiť zníženie hladiny cukru v krvi (hypoglykémiu).

Možno budete potrebovať vyššiu dávku Kyinsu, ak užívate:

- danazol – liek ovplyvňujúci ovuláciu,
- antikoncepciu užívanú ústami,
- hormóny štítnej žľazy – na problémy so štítnou žľazou,
- rastový hormón – pri nedostatku rastového hormónu,
- glukokortikoidy (ako je kortizón) – na liečbu zápalu,
- sympatomimetiká, ako je epinefrín (adrenalin), salbutamol alebo terbutalín – na liečbu astmy,
- tiazidy – na liečbu vysokého krvného tlaku, alebo ak telo zadržiava príliš veľa vody (retencia vody).

Tieto lieky môžu spôsobiť zvýšenie hladiny cukru v krvi (hyperglykémia), ak ich užívate spolu s liekom Kyinsu.

Warfarín a iné podobné lieky užívané ústami **na zníženie zrážanlivosti krvi**. Možno budete potrebovať časté krvné testy na kontrolu rýchlosti zrážania krvi.

Oktreotid a lanreotid – na akromegáliu, zriedkavé ochorenie zahŕňajúce nadmerné množstvo rastového hormónu. Môžu zvyšovať alebo znižovať hladinu cukru v krvi.

Pioglitazón – liek na cukrovku 2. typu podávaný ústami. U niektorých pacientov s dlhodobou cukrovkou 2. typu, ochorením srdca alebo cievnu mozgovou príhodou v minulosti, ktorí sú liečení pioglitazónom a inzulínom, došlo k zlyhávaniu srdca. Okamžite informujte svojho lekára o príznakoch zlyhávania srdca, ako sú dýchavičnosť, únava, zadržiavanie tekutín, nárast telesnej hmotnosti či opuch členkov.

Kyinsu a alkohol

Ak pijete alkohol, vaša hladina cukru v krvi sa môže zvýšiť alebo znížiť. Ak pijete alkohol, musíte si kontrolovať hladinu cukru v krvi častejšie ako zvyčajne.

Tehotenstvo a dojčenie

Tento liek sa nemá používať počas tehotenstva, pretože nie je známe, či ovplyvňuje nenarodené dieťa. Preto sa počas používania tohto lieku odporúča používať antikoncepciu. Ak chcete otehotnieť, preberte so svojím lekárom, ako upraviť liečbu, pretože by ste mali prestať užívať tento liek najmenej 2 mesiace vopred.

Nie je známe, či sa tento liek vylučuje do materského mlieka, a nie je možné vylúčiť riziko pre dieťa. Preto sa Kyinsu neodporúča počas dojčenia. Lekár rozhodne, či máte ukončiť liečbu týmto liekom alebo dojčenie.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že by Kyinsu ovplyvňoval schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Mení však hladinu cukru v krvi. Príliš nízka alebo príliš vysoká hladina cukru v krvi môže ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Môže tiež znižovať schopnosť sústrediť sa alebo reagovať, čo môže predstavovať nebezpečenstvo pre vás či iných. Požiadajte svojho lekára alebo zdravotnú sestru o radu, ak:

- máte často nízku hladinu cukru v krvi,
- ťažko rozpoznávate nízku hladinu cukru v krvi.

Kyinsu obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej dávke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Kyinsu

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Kyinsu sa podáva **jedenkrát týždenne**.

- Kyinsu si podávajú v ten istý deň v týždni. Aby ste si nezabudli podať tento liek iba jedenkrát týždenne, odporúča sa zaznamenať si zvolený deň v týždni do kalendára.
- Liek môžete používať kedykoľvek počas dňa.

Koľko lieku si máte injekčne podať

Spolu so svojím lekárom sa dohodnete:

- koľko Kyinsu budete potrebovať každý týždeň,
- kedy si máte kontrolovať hladinu cukru v krvi,
- kedy potrebujete zmeniť dávku – váš lekár vám môže zmeniť dávku na základe hladiny cukru v krvi,
- či vám bude potrebné upraviť liečbu, ak užívate iné lieky.

Maximálna odporúčaná týždenná dávka je 350 dávkovacích jednotiek.

Ako sa Kyinsu podáva

Kyinsu je naplnené pero s dávkovacím číselníkom.

- Kyinsu sa podáva ako injekcia pod kožu (subkutánna injekcia). Injekciu si nepodávajú do žily ani do svalu.
 - Najlepšie miesta na podanie injekcie sú predná časť stehien, nadlaktie alebo brucho.
 - Vždy meňte miesto podania injekcie, aby sa znížilo riziko vzniku hrčiek a jamiek v koži (pozri časti 2 a 4).
 - Na každé podanie injekcie použite vždy novú ihlu. Opakované použitie ihli zvyšuje riziko upchatia ihli, čo vedie k nepresnému dávkovaniu. Po každom použití ihlu bezpečne zlikvidujte.
 - Aby ste sa vyhli chybám pri liečbe a prípadnému predávkovaniu, nepoužívajte injekčnú striekačku na odoberanie roztoku z pera.
- Kyinsu sa podáva ako „dávkovacie jednotky“. Počítadlo dávky na pere ukazuje počet dávkovacích jednotiek.
- Naplnené perá s liekom Kyinsu môžu poskytnúť nasledujúce dávky:
 - Naplnené pero s objemom 0,43 ml môže poskytovať od 10 do 300 dávkovacích jednotiek v jednej injekcii v prírastkoch po 10 dávkovacích jednotkách.

- Naplnené pero s objemom 1 ml môže poskytovať od 10 do 350 dávkovacích jednotiek v jednej injekcii v prírastkoch po 10 dávkovacích jednotkách.
- Naplnené pero s objemom 1,5 ml môže poskytovať od 10 do 350 dávkovacích jednotiek v jednej injekcii v prírastkoch po 10 dávkovacích jednotkách.
- 10 dávkovacích jednotiek obsahuje 10 jednotiek inzulínu ikodeku a 0,029 mg semaglutidu.

Pred podaním lieku vždy skontrolujte označenie pera, aby ste sa uistili, že používate správne pero.

Ak ste nevidiaci alebo máte ťažkosti s čítaním počítadla dávky na pere, nesmiete toto pero používať bez pomoci. Požiadajte o pomoc osobu s dobrým zrakom, ktorá je vyškolená v používaní naplneného pera.

Pred prvým použitím lieku Kyinsu vám lekár alebo zdravotná sestra ukážu, ako si máte podať injekciu.

Pozorne si prečítajte návod na použitie na druhej strane tejto písomnej informácie a pero používajte podľa pokynov.

Nepoužívajte Kyinsu

- v inzulínových infúziách,
- ak je pero poškodené alebo nebolo správne uchovávané (pozri časť 5),
- ak sú prítomné častice – roztok má byť číry a bezfarebný.

Ak máte ťažkosti s obličkami alebo pečeňou

Možno si budete musieť kontrolovať hladinu cukru v krvi častejšie. O zmenách dávkovania sa poraďte so svojím lekárom.

Ak použijete viac Kyinsu, ako máte

Vaša hladina cukru v krvi sa môže znížiť alebo môžete mať nevoľnosť či vracanie. Ak sa vám zníži hladina cukru v krvi, pozrite si pokyny na konci tejto písomnej informácie – Príliš nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia).

Ak zabudnete použiť Kyinsu

- Ak uplynuli 3 alebo menej dní od podania injekcie Kyinsu, podajte si injekciu ihneď, ako si spomeniete. Potom si ďalšiu dávku podajte vo zvyčajný deň podania injekcie.
- Ak uplynú viac ako 3 dni od podania injekcie Kyinsu podajte si injekciu hneď, ako si spomeniete. Ďalšiu dávku Kyinsu si podajte jeden týždeň po podaní vynechanej dávky. Ak sa chcete vrátiť k svojmu zvyčajnému dňu podávania injekcií, môžete tak urobiť po dohode s lekárom predĺžením času medzi ďalšími dávkami.

Nepoužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete používať Kyinsu

Neprestaňte používať Kyinsu bez súhlasu lekára. Ak prestanete používať Kyinsu, vaše hladiny cukru v krvi sa môžu zvýšiť (hyperglykémia) a môže sa u vás vyskytnúť ketoacidóza. Pozrite si pokyny v rámčeku na konci tejto písomnej informácie – Príliš vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia).

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Závažné vedľajšie účinky

- **Nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia)** – veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 osôb)
 - Nízka hladina cukru v krvi môže byť veľmi závažná.
 - Ak vám hladina cukru v krvi veľmi klesne, môžete upadnúť do bezvedomia.
 - Závažne nízka hladina cukru v krvi môže spôsobiť poškodenie mozgu a môže byť život ohrozujúca.

Ak máte príznaky nízkej hladiny cukru v krvi, okamžite sa pokúste zvýšiť si hladinu cukru v krvi (pozrite si pokyny v časti „Príliš nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia)“ nižšie).
- **Poškodenie sietnice očí (komplikácie diabetickej retinopatie), ktoré môže spôsobiť problémy so zrakom** – časté (môžu sa vyskytnúť u najviac 1 z 10 osôb)

Povedzte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby týmto liekom vyskytnú problémy s očami, ako sú zmeny videnia.
- **Zmeny na koži v mieste podania injekcie (lipodystrofia, kožná amyloidóza)** – zriedkavé (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 1 000 osôb)

Ak si tento liek podávate príliš často na tom istom mieste:

 - koža sa môže zmrštiť alebo zhrubnúť,
 - môžu tiež vzniknúť hrčky pod kožou nahromadením bielkoviny nazývanej amyloid.

Ak si injekciu podáte do oblasti s hrčkami, do zmrštenej alebo zhrubnutej oblasti, liek nemusí správne účinkovať. Týmto zmenám na koži možno predísť striedaním miesta podania injekcie pri každom podaní injekcie.
- **Závažné alergické reakcie (anafylaktické reakcie)** – zriedkavé (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 1 000 osôb)

Ak sa u vás vyskytnú príznaky, ako sú problémy s dýchaním, opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla s ťažkosťami s prehĺtaním a rýchly tep srdca, musíte okamžite vyhľadať lekársku pomoc a informovať svojho lekára.

Iné vedľajšie účinky

Veľmi časté (môžu sa vyskytnúť u viac ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť
- hnačka

Časté (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 z 10 osôb)

- reakcie z precitlivenosti, ako je vyrážka alebo svrbenie
- znížená chuť do jedla
- bolesť hlavy
- závraty
- rýchly tep srdca
- vracanie
- bolesť žalúdka
- nafukovanie brucha
- zápcha
- tráviace ťažkosti,
- zápal žalúdka
- reflux alebo pálenie záhy – tiež nazývané „gastroezofageálna refluxná choroba“
- grganie
- plynatosť (nadúvanie)
- únava
- zvýšenie hladín enzýmov pankreasu

Menej časté (môžu sa vyskytnúť najviac u 1 zo 100 osôb)

- zmena vnímania chuti jedla alebo nápojov (dysgeúzia)
- zápal pankreasu (akútna pankreatitída)
- oneskorenie vyprázdňovania žalúdka
- žlčníkové kamene (cholelitiáza)
- reakcie v mieste podania injekcie
- opuch najmä členkov a chodidiel v dôsledku zadržiavania tekutín (periférny edém)

Neznáme (častot' výskytu nie je možné odhadnúť z dostupných údajov)

- črevná obštrukcia
- opuch tváre, pier, jazyka a/alebo hrdla s ťažkosťami s prehĺtaním (angioedém)

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Kyinsu

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na označení pera a škatuľke po „EXP“. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Pred prvým otvorením

Uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C).

Neuchovávať v mrazničke. Neuchovávať v blízkosti mraziacej jednotky.

Ponechajte kryt na pere na ochranu pred svetlom.

Po prvom otvorení, alebo keď sa nosí ako rezerva

Naplnené pero Kyinsu môžete uchovávať pri izbovej teplote (menej ako 30 °C) alebo v chladničke (2 °C – 8 °C) najviac:

- 6 týždňov (naplnené pero s objemom 0,43 ml)
alebo
- 8 týždňov (naplnené perá s objemom 1 ml a 1,5 ml).

Nepoužívajte tento liek, ak spozorujete, že roztok nie je číry a bezfarebný alebo takmer bezfarebný.

Nepoužívajte tento liek, ak bol zmrazený.

Vždy, keď pero nepoužívate, ponechajte na ňom kryt na ochranu pred svetlom.

Tento liek môže používať len jedna osoba.

Pred každým podaním injekcie sa vždy musí nasadiť nová ihla.

Ihly sa nesmú používať opakovane. Ihly sa musia ihneď po použití zlikvidovať.

V prípade upchatia ihliel musíte postupovať podľa pokynov uvedených v návode na použitie na druhej strane tejto písomnej informácie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.

Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Kyinsu obsahuje

- Liečivá sú inzulín ikodek a semaglutid. Každý ml roztoku obsahuje 700 jednotiek inzulínu ikodeku a 2 mg semaglutidu.
 - Kyinsu (700 jednotiek + 2 mg)/ml (0,43 ml) obsahuje 300 jednotiek inzulínu ikodeku a 0,86 mg semaglutidu.
 - Kyinsu (700 jednotiek + 2 mg)/ml (1 ml) obsahuje 700 jednotiek inzulínu ikodeku a 2 mg semaglutidu.
 - Kyinsu (700 jednotiek + 2 mg)/ml (1,5 ml) obsahuje 1 050 jednotiek inzulínu ikodeku a 3 mg semaglutidu.
- Ďalšie zložky sú octan zinočnatý, glycerol (E 422), fenol, metakrezol, chlorid sodný, hydroxid sodný (na úpravu pH) (E 524), kyselina chlorovodíková (na úpravu pH) (E 507) a voda na injekcie (pozri časť 2 „Kyinsu obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Kyinsu a obsah balenia

Kyinsu sa dodáva ako číry a bezfarebný alebo takmer bezfarebný injekčný roztok v naplnenom pere.

Naplnené pero je určené na použitie s jednorazovými ihlami 30G, 31G a 32G s dĺžkou do 8 mm.

Vonkajší obal je ružový so silou zloženia uvedenou v modro sfarbenom rámečku. Telo pera je zelené, označenie pera je ružové s modro sfarbeným rámečkom, v ktorom je zvýraznená sila zloženia.

Veľkosti balenia

- Veľkosť balenia: 1 naplnené pero s objemom 0,43 ml (bez ihli).
- Veľkosť balenia: 1 naplnené pero s objemom 0,43 ml (so 6 jednorazovými ihlami NovoFine Plus).
- Veľkosť balenia: 1 naplnené pero s objemom 1 ml (bez ihli).
- Veľkosť balenia: 1 naplnené pero s objemom 1 ml (s 9 jednorazovými ihlami NovoFine Plus).
- Veľkosť balenia: 1 naplnené pero s objemom 1,5 ml (bez ihli).
- Veľkosť balenia: 1 naplnené pero s objemom 1,5 ml (s 9 jednorazovými ihlami NovoFine Plus).

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsvaerd
Dánsko

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

HYPOGLYKÉMIA A HYPERGLYKÉMIA

Celkové účinky liečby cukrovky

Príliš nízka hladina cukru v krvi (hypoglykémia)

Môže k tomu dôjsť, ak:

- pijete alkohol,
- použijete príliš veľa Kyinsu,
- cvičíte viac ako zvyčajne,
- jete príliš málo alebo vynecháte jedlo.

Varovné prejavy príliš nízkej hladiny cukru v krvi – môžu sa vyskytnúť náhle:

- bolesť hlavy,
- rýchly tep srdca,
- pocit nevoľnosti alebo veľkého hladu,
- studený pot alebo studená bledá koža,
- krátkodobé zmeny vo videní,
- triaška alebo pocit nervozity alebo strachu,
- pocit nezvyčajnej únavy, slabosti a ospalivosti,
- nezrozumiteľná reč, pocit zmätenosti, ťažkosti so sústredením.

Čo treba robiť, ak máte nízku hladinu cukru v krvi:

- Užite glukózové tablety alebo zjedzte inú potravinu s vysokým obsahom cukru, napríklad cukríky, sušienky alebo ovocný džús (pre istotu so sebou vždy noste glukózové tablety alebo nejakú potravinu s vysokým obsahom cukru).
- Ak je to možné, odmerajte si hladinu cukru v krvi a odpočinite si. Možno si budete musieť zmerať hladinu cukru v krvi viackrát. Je to preto, že k zlepšeniu vašej hladiny cukru v krvi nemusí dôjsť okamžite.
- Potom počkajte, kým prejavy príliš nízkej hladiny cukru v krvi nevymiznú alebo kým sa vaša hladina cukru v krvi neustáli. Potom pokračujte vo zvyčajnej inzulínovej liečbe.

Čo má robiť iná osoba, keď omdliete

Každému, s kým trávite čas, povedzte, že máte cukrovku. Povedzte mu, čo sa môže stať, keď vám príliš klesne hladina cukru v krvi, vrátane rizika omdlenia.

Povedzte mu, že ak omdliete, musí:

- vás obrátiť na bok,
- ihneď privolať lekársku pomoc,
- **nepodávať** vám žiadne potraviny ani nápoje, pretože by ste sa mohli udusiť.

Z bezvedomia sa môžete rýchlejšie prebrať po podaní injekcie glukagónu. Môže vám ju podať len osoba, ktorá vie, ako sa používa.

- Ak vám bol podaný glukagón, budete ihneď po nadobudnutí vedomia potrebovať cukor alebo potravinu obsahujúcu cukor.
- Ak nebudete reagovať na glukagón, budete potrebovať ošetrovanie v nemocnici.

Ak sa závažne nízka hladina cukru v krvi dlhodobo nelieči, môže spôsobiť poškodenie mozgu. Tento stav môže byť krátkodobý alebo dlhodobý. Môže dokonca spôsobiť smrť.

Obráťte sa na svojho lekára, ak:

- ste mali takú nízku hladinu cukru v krvi, že ste omdleli,
- užili ste glukagón,
- v nedávnom čase ste mali niekoľkokrát príliš nízku hladinu cukru v krvi.

Je to preto, že môže byť potrebné zmeniť vašu injekčnú dávku Kyinsu, stravu alebo cvičenie.

Príliš vysoká hladina cukru v krvi (hyperglykémia)

Môže k tomu dôjsť, ak:

- pijete alkohol,
- máte infekciu alebo horúčku,
- nepoužili ste dostatok lieku Kyinsu,
- jete viac alebo cvičíte menej ako zvyčajne,
- pravidelne používate menej lieku Kyinsu, ako potrebujete,
- zabudnete použiť Kyinsu alebo prestanete používať Kyinsu bez toho, aby ste sa porozprávali so svojím lekárom.

Varovné prejavy príliš vysokej hladiny cukru v krvi – zvyčajne sa objavujú postupne:

- pocit smädu,
- sčervenená alebo suchá koža,
- strata chuti do jedla,
- pocit ospalivosti alebo únavy,
- častejšie močenie,
- sucho v ústach alebo ovocný (acetónový) dych,
- nevoľnosť alebo vracanie.

Tieto prejavy môžu poukazovať na veľmi závažný stav nazývaný ketoacidóza. Je to hromadenie kyseliny v krvi, pretože telo namiesto cukru rozkladá tuk. Ak sa tento stav nelieči, môže viesť k diabetickej kóme a dokonca až smrti.

Čo robiť, keď máte príliš vysokú hladinu cukru v krvi:

- skontrolujte si hladinu cukru v krvi,
- absolvujte testy na prítomnosť ketónov v moči alebo krvi,
- ihneď vyhľadajte lekársku pomoc.

Návod na použitie

Skôr ako začnete používať ihlu a pero Kyinsu, **vždy si pozorne prečítajte tieto pokyny** a poraďte sa so svojím lekárom, zdravotnou sestrou alebo lekárnikom o tom, ako správne injekčne podať liek Kyinsu.

Kyinsu je naplnené jednorazové pero obsahujúce injekčný roztok inzulínu ikodeku a semaglutidu **(700 jednotiek + 2 mg)/ml**.

Kyinsu sa podáva ako „**dávkovacie jednotky**“.

Pero podáva dávky v prírastkoch po 10 dávkovacích jednotkách.

V jednej injekcii môže naplnené pero podať dávky:

- od 10 dávkovacích jednotiek rovnajúcich sa 10 jednotkám inzulínu ikodeku + 0,029 mg semaglutidu,
- až do 350 dávkovacích jednotiek rovnajúcich sa 350 jednotkám inzulínu ikodeku + 1 mg semaglutidu.

Svoju dávku žiadnym spôsobom neprepočítavajte. Navolené dávkovacie jednotky sa rovnajú číslu zobrazenému na počítadle dávky.

Vždy začnite kontrolou označenia pera, aby ste sa uistili, že obsahuje Kyinsu (700 jednotiek + 2 mg)/ml.

Vaše pero je určené na použitie s jednorazovými ihlami 30G, 31G a 32G s dĺžkou do 8 mm.

Injekcia jedenkrát týždenne

Pero Kyinsu

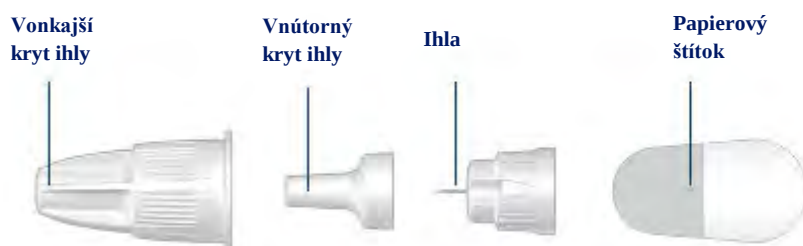
Upozornenie: vaše pero sa môže líšiť od príkladu pera uvedeného na obrázkoch. Tieto pokyny sa vzťahujú na všetky perá Kyinsu.



Informácie o ihlách

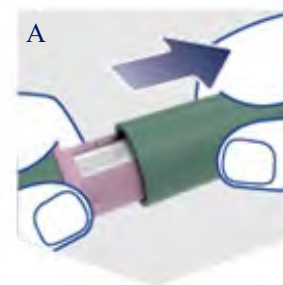
Na každé podanie injekcie použite vždy novú ihlu. Skontrolujte prietok podľa opisu v 2. kroku a pri každej injekcii použite novú ihlu. Po každom použití ihlu vždy odstráňte.

Ihla NovoFine Plus (príklad)

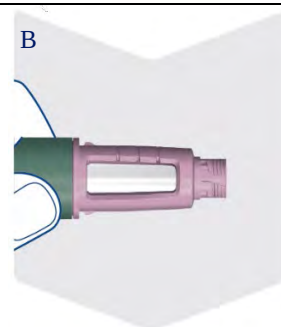


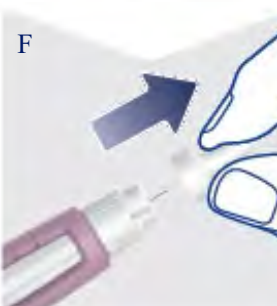
1. krok Pripravte si pero s novou ihlou

- Skontrolujte názov a koncentráciu na označení pera, aby ste sa uistili, že pero obsahuje Kyinsu (700 jednotiek + 2 mg)/ml.
- Stiahnite kryt pera. Pozrite si obrázok A.



- Vždy skontrolujte, či je roztok v pere číry a bezfarebný alebo takmer bezfarebný.
- Pozrite sa do okienka pera. Ak roztok vyzerá zakalený alebo obsahuje častice, pero nepoužívajte. Pozrite si obrázok B.



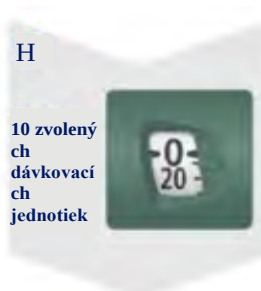
• Na každé podanie injekcie použite vždy novú ihlu. • Skontrolujte, či nie je poškodený papierový štítok a vonkajší kryt ihly. Ak spozorujete akékoľvek poškodenie, môže to mať vplyv na sterilitu. Ihlu vyhodte a použite novú. • Zoberte si novú ihlu a odtrhnite papierový štítok. • Novú ihlu nasadte na pero až tesne pred podaním injekcie. Pozrite si obrázok C.	C 
• Zatlačte ihlu rovno na pero. Otáčaním ju utiahnite. Pozrite si obrázok D.	D 
• Ihla je zakrytá dvoma krytmi. Musíte odobrať obidva kryty. Ak zabudnete odstrániť oba kryty, nepodáte si žiaden liek. • Stiahnite vonkajší kryt ihly a odložte si ho na neskôr. Budete ho potrebovať po podaní injekcie na bezpečné odstránenie ihly z pera. Pozrite si obrázok E. • Stiahnite vnútorný kryt ihly a vyhodte ho. Pozrite si obrázok F. • Na hrote ihly sa môže objaviť kvapka roztoku. To je normálne, no pred každou injekciou musíte ešte skontrolovať prietok roztoku. Pozrite si 2. krok. • Nikdy nepoužívajte ohnutú či poškodenú ihlu.	E  F 

2. krok Pred každou injekciou skontrolujte prietok

- **Vždy pred každou injekciou skontrolujte prietok.** To vám pomôže zabezpečiť, aby ste dostali celú dávku Kyinsu.
- Otáčajte voličom dávky v smere hodinových ručičiek, kým sa na počítadle dávky nezobrazí prvá značka (**10 dávkovacích jednotiek**). Pozrite si obrázok G.

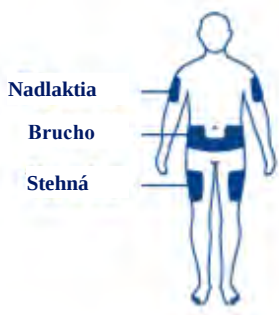


- Skontrolujte, či je značka zarovno s ukazovateľom dávky. Pozrite si obrázok H.



- Držte pero ihlou smerom nahor.
- **Stlačte a podržte dávkovacie tlačidlo, až kým sa na počítadle dávky nezobrazí hodnota -0-.** Hodnota -0- musí byť zarovno s ukazovateľom dávky.
- **Na hrote ihly by sa mala objaviť kvapka roztoku.** Táto kvapka znamená, že pero je pripravené na použitie. Pozrite si obrázok I.
- **Ak kvapku nevidíte, znova skontrolujte prietok.** Toto sa má vykonať celkovo len šesťkrát.
- **Ak stále nevidíte kvapku,** môžete mať upchatú ihlu. Ihlu vymeňte podľa opisu v **5. kroku a 1. kroku**.
- Potom ešte raz skontrolujte prietok.
- **Pero nepoužívajte,** ak sa kvapka roztoku stále neobjaví.



3. krok Nastavte dávku • Skontrolujte, či je ukazovateľ dávky nastavený na hodnotu -0-. Pozrite si obrázok J. • Otočením voliča dávky vyberte požadovanú dávku podľa pokynov zdravotnej sestry alebo lekára. Počítadlo dávky zobrazuje navolenú dávku v dávkovacích jednotkách. • Čísla zobrazené na počítadle dávky vás navedú k vašej dávke.	J 
• Pero podáva dávky v prírastkoch po 10 dávkovacích jednotkách, čo znamená, že dávku možno zvyšovať po 10 dávkovacích jednotkách. • Pri každom otočení voliča dávky môžete počuť cvaknutie. Dávku nenastavujte spočítaním cvaknutí, ktoré budete počuť. • Ak zvolíte nesprávnu dávku, otáčaním voliča dávky dopredu alebo dozadu môžete dávku opraviť.	
• Keď už máte svoju dávku zároveň s ukazovateľom dávky, vybrali ste svoju dávku. Skontrolujte, či ste zvolili správnu dávku. • Na obrázkoch sú uvedené príklady správneho výberu dávky. Pozrite si obrázok K. • Ak sa počítadlo dávky počas volenia dávky zastaví pred dosiahnutím predpísanej dávky, pozrite si časť „Máte dostatok lieku?“ pod týmito pokynmi.	K 
Vyberte miesto podania injekcie • Vyberte miesto podania injekcie na bruchu (najmenej 5 cm od pupka), stehnách alebo nadlaktiach. • Injekciu môžete podávať do tej istej oblasti tela každý týždeň, nie však presne v tom istom mieste ako naposledy.	 Nadlaktia Brucho Stehná

4. krok Podajte si dávku

- **Vpichnete celú ihlu do kože.** Pozrite si obrázok L.
- **Presvedčte sa, že vidíte počítadlo dávky. Nezakrývajte počítadlo dávky ani sa ho nedotýkajte prstami.** Mohlo by to zastaviť podávanie injekcie.



- **Stlačte a podržte dávkovacie tlačidlo, kým sa na počítadle dávky nezobrazí hodnota -0-.**
- **Stále držte stlačené dávkovacie tlačidlo s ihlou vpichnutou do kože a pomaly počítajte do 6.** Hodnota -0- musí byť zároveň s ukazovateľom dávky. Pozrite si obrázok M. Keď sa počítadlo dávky vráti na -0-, môžete počuť alebo pocítiť cvaknutie.

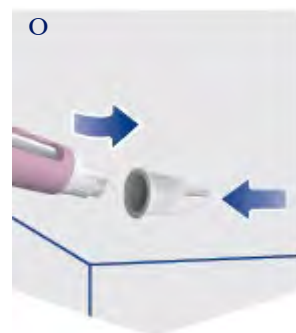


- **Vytiahnite ihlu z kože.** Potom môžete uvoľniť dávkovacie tlačidlo. Pozrite si obrázok N.
- Ak ihlu vyberiete skôr, z hrotu ihly môže vychádzať prúd roztoku a nedôjde k podaniu celej dávky.
- Ak v mieste podania injekcie zbadáte krv, jemne pritlačte na dané miesto, aby sa krvácanie zastavilo.
- Po podaní injekcie môžete na hrote ihly vidieť kvapku roztoku. To je normálne a nemá to vplyv na dávku.



5. krok Po podaní injekcie

- Na rovnom povrchu zasunúte hrot ihly do vonkajšieho krytu ihly bez toho, aby ste sa dotkli ihly alebo vonkajšieho krytu ihly. Pozrite si obrázok O.
- Keď je ihla zakrytá, opatrne celkom dotlačte vonkajší kryt ihly. Nezakrytie ihly vonkajším krytom ihly môže viesť k poraneniu ihlou.



- Odskrutkujte ihlu a opatrne ju zlikvidujte podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry, lekárnika alebo miestnych predpisov. Pozrite si obrázok P.
- Nikdy sa nepokúšajte nasadiť vnútorný kryt ihly späť na ihlu. Mohli by ste sa ihlou pichnúť.
- Ihlu vždy po každej injekcii ihneď odstráňte a zlikvidujte, aby ste zabránili upchatiu ihly, kontaminácii, infekcii a nepresnosti dávky.
- Pero nikdy neuchovávajte s nasadenou ihlou.



- Po každom použití nasadíte na pero kryt na ochranu roztoku pred svetlom. Pozrite si obrázok Q.
- Keď je pero prázdne, zlikvidujte ho bez nasadenej ihly podľa pokynov svojho lekára, zdravotnej sestry, lekárnika alebo miestnych predpisov.
- Písomnú informáciu a prázdnu škatuľu môžete vyhodiť do domového odpadu.



Máte dostatok lieku?

- Ak sa počítadlo dávky počas volenia dávky zastaví pred dosiahnutím predpísanej dávky, na celú dávku nezostáva dostatok lieku. Číslo uvedené na počítadle dávky je množstvo lieku, ktoré zostalo v pere.
- Ak potrebujete viac lieku, ako zostalo v pere, môžete dávku rozdeliť medzi dve perá. Uistite sa, že ste správne vypočítali dávku, ak si ju rozdeľujete. Ak máte pochybnosti, použité pero zlikvidujte a podajte si celú dávku novým perom.
- Ak si dávku rozdelíte nesprávne, podáte si príliš málo alebo príliš veľa lieku, čo môže viesť k príliš vysokej alebo príliš nízkej hladine cukru v krvi.



Dôležité informácie

- Ihly sú určené len na jednorazové použitie. Ihly nikdy nepoužívajte opakovane, pretože to môže viesť k upchatiu ihly, kontaminácii, infekcii, úniku lieku a nepresnému dávkovaniu.
- Dôkladne sa starajte o svoje pero. Hrubé zaobchádzanie alebo nesprávne používanie môžu spôsobiť nepresnosť dávky, čo môže viesť k príliš vysokej alebo príliš nízkej hladine cukru v krvi.
- Opatrovatelia musia byť pri manipulácii s ihlami veľmi opatrní, aby zabránili náhodnému poraneniu sa ihlou a infekcii.
- Toto pero nepoužívajte bez pomoci, ak ste nevidiaci alebo slabozraký a nedokázate dodržiavať tieto pokyny. Požiadajte o pomoc osobu s dobrým zrakom, ktorá je vyškolená na používanie pera Kyinsu.
- Pero a ihly vždy uchovávajte mimo dohľadu a dosahu iných osôb, najmä detí.
- Injekciu lieku Kyinsu si podávajte jedenkrát týždenne. Ak Kyinsu nepoužívate podľa predpisu, môže to viesť k príliš vysokej alebo príliš nízkej hladine cukru v krvi.
- Ak používate viacero druhov injekčného lieku, je veľmi dôležité skontrolovať názov a koncentráciu na označení vášho pera ešte pred použitím.
- Svoje pero ani ihly nikdy nedávajte nikomu inému.

Starostlivosť o pero

- Kyinsu neuchovávajte v mrazničke. Nepoužívajte liek Kyinsu, ak bol zmrazený. Pero zlikvidujte.
- Nenechajte pero spadnúť ani naraziť na tvrdý povrch.
- Nevystavujte Kyinsu priamemu slnečnému žiareniu.
- Kyinsu uchovávajte mimo dosahu tepla, mikrovln a svetla.
- Nepokúšajte sa pero opravovať ani rozoberať.
- Pero chráňte pred prachom, nečistotami a kvapalinami.
- Pero neumývajte, nenamáčajte ani nemažte. Možno ho vyčistiť jemným čistiacim prostriedkom pomocou vlhkej handričky.
- Prečítajte si podmienky uchovávania pera na zadnej strane tejto písomnej informácie.