

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Kyinsu (700 enot + 2 mg)/ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 700 enot insulina ikodek* in 2 mg semaglutida*.

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 300 enot insulina ikodek in 0,86 mg semaglutida v 0,43 ml raztopine.

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 700 enot insulina ikodek in 2 mg semaglutida v 1 ml raztopine.

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 1050 enot insulina ikodek in 3 mg semaglutida v 1,5 ml raztopine.

10 odmernih korakov vsebuje 10 enot insulina ikodek in 0,029 mg semaglutida.

*Pridobljen iz *Saccharomyces cerevisiae* s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (FlexTouch)

Bistra, brezbarvna ali skoraj brezbarvna izotonična raztopina z vrednostjo pH približno 7,4.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kyinsu je namenjeno zdravljenju odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih bolezen ni zadostno nadzorovana z bazalnim insulinom ali agonisti receptorjev za glukagonu podoben peptid-1 (GLP-1), kot dodatek prehrani in telesni vadbi ter drugim peroralnim zdravilom za zdravljenje sladkorne bolezni.

Za rezultate preskušanja v zvezi s kombinacijami, učinki na urejenost glikemije in skupinami bolnikov, ki so jih preučili, glejte poglavja 4.4, 4.5 in 5.1.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Zdravilo Kyinsu se odmerja enkrat na teden v obliki subkutane injekcije.

Zdravilo Kyinsu je namenjeno uporabi vsak teden na isti dan. Zdravilo Kyinsu se lahko daje kadarkoli tekom dneva.

Zdravilo Kyinsu se odmerja v odmernih korakih.

Deset (10) odmernih korakov vsebuje 10 enot insulina ikodek in 0,029 mg semaglutida.

Števec odmerka na injekcijskem peresniku prikazuje število odmernih korakov.

Največji priporočeni tedenski odmerek je 350 odmernih korakov, kar ustreza 350 enotam insulina ikodek in 1 mg semaglutida.

Zdravilo Kyinsu je treba odmerjati glede na potrebe posameznega bolnika. Urejenost glikemije je priporočljivo optimizirati s prilagajanjem odmerka glede na samoizmerjene vrednosti glukoze v plazmi na tešče.

Zaradi dolgega razpolovnega časa zdravila Kyinsu prilagoditev odmerka ni priporočljiva med akutno boleznijo ali če bolniki kratkoročno spremenijo svojo raven telesne aktivnosti ali običajno prehrano. V teh primerih je treba bolnikom naročiti, naj se posvetujejo z zdravstvenim delavcem za nadaljnja navodila o drugih ustreznih prilagoditvah, npr. vnosu glukoze ali spremembah glede odmerjanja drugih zdravil za zniževanje koncentracije glukoze.

Uvedba zdravljenja z zdravilom Kyinsu

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Kyinsu je treba prekiniti zdravljenje z bazalnim insulinom ali agonistom receptorjev GLP-1. Priporočeni začetni odmerek zdravila Kyinsu je 40 odmernih korakov (40 enot insulina ikodek in 0,114 mg semaglutida), ki mu sledijo individualne prilagoditve odmerka, ki se izvajajo enkrat na teden. Ob prehodu na zdravljenje s tem zdravilom ter nekaj tednov po njem je priporočljivo pogosto spremljanje koncentracije glukoze v krvi.

Če se zdravilo Kyinsu doda zdravljenju s sulfonilsečnino, je treba razmisliti o ukinitvi ali zmanjšanju odmerka sulfonilsečnine.

Prehod z dnevnega zdravljenja z bazalnim insulinom ali dnevnega odmerka agonista receptorjev GLP-1

Pri prehodu z dnevnega zdravljenja z bazalnim insulinom ali z agonistom receptorjev GLP-1, je treba zdravljenje z zdravilom Kyinsu začeti naslednji dan po zadnjem odmerku prejšnjega dnevnega režima (glejte poglavje 4.4).

Pri prehodu z dnevnega zdravljenja z bazalnim insulinom na zdravilo Kyinsu bodo morda potrebne prilagoditve drugih antidiabetičnih zdravil. Koncentracijo glukoze v krvi je treba skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

Prehod s tedenskega zdravljenja z bazalnim insulinom

Izkušenj s preходом s tedenskega zdravljenja z bazalnim insulinom na zdravilo Kyinsu ni. Pri prehodu s tedenskega zdravljenja z bazalnim insulinom mora čas uvedbe zdravljenja z zdravilom Kyinsu temeljiti na koncentraciji glukoze v plazmi na tešče, izmerjeni en teden po zadnjem injiciranju odmerka tedenskega bazalnega insulina pri posameznem bolniku.

Prehod s tedenskega zdravljenja z agonistom receptorjev GLP-1

Pri prehodu s tedenskega odmerka agonista receptorjev GLP-1 je treba zdravljenje z zdravilom Kyinsu začeti en teden po zadnjem injiciranju predhodnega tedenskega odmerka agonista receptorjev GLP-1.

Titriranje odmerka

Zdravilo Kyinsu je treba odmerjati glede na potrebe posameznega bolnika. Urejenost glikemije je priporočljivo optimizirati s prilagoditvijo odmerka enkrat na teden glede na koncentracijo glukoze v plazmi na tešče (glejte poglavje 5.1).

Odmerek je treba prilagoditi na podlagi samoizmerjene vrednosti glukoze v plazmi na tešče na dan titracije in v preteklih dveh dneh.

Izpuščenji odmerek

V primeru izpuščenega odmerka je treba odmerek injicirati čim prej. Če je od izpuščenega odmerka minilo največ 3 dni, lahko bolnik nadaljuje s prvotnim urnikom odmerjanja enkrat na teden.

Če je od izpuščenega odmerka minilo več kot 3 dni, je treba izpuščenji odmerek še vedno injicirati čim prej. Urnik odmerjanja enkrat na teden se nato spremeni na dan, ko je bil injiciran izpuščenji odmerek.

Če obstaja potreba ali želja po ohranitvi prvotnega dneva odmerjanja enkrat na teden, se lahko čas med naslednjimi odmerki zaporedoma podaljša, da se doseže prvotni dan injiciranja.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z okvaro ledvic je priporočljivo pogostejše spremljanje koncentracije glukoze v krvi.

Zdravljenje z zdravilom Kyinsu ni priporočljivo pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic zaradi omejenih podatkov za semaglutid (posamezna učinkovina v zdravilu) (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna (glejte poglavje 5.2). Pri bolnikih z okvaro jeter je priporočljivo pogostejše spremljanje koncentracije glukoze v krvi.

Izkušenj z uporabo zdravila Kyinsu pri bolnikih s hudo okvaro jeter je malo. Pri zdravljenju takšnih bolnikov z zdravilom Kyinsu je potrebna previdnost.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Kyinsu pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

samo za subkutano uporabo

Zdravila Kyinsu se ne sme injicirati intravensko, ker lahko povzroči hudo hipoglikemijo.

Zdravila Kyinsu se ne sme injicirati intramuskularno, ker lahko povzroči spremembo v absorpciji.

Zdravila Kyinsu se ne sme uporabljati v infuzijskih črpalkah za insulin.

Zdravila Kyinsu se ne sme izvleči iz vložka napolnjenega injekcijskega peresnika v injekcijsko brizgo (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Kyinsu se injicira subkutano v stegno, nadlaket ali trebušno steno. Znotraj istega predela je treba mesta injiciranja vedno menjavati, da se zmanjša tveganje za lipodistrofijo in kožno amiloidozo (glejte poglavje 4.4).

Bolnikom je treba naročiti, da morajo vsakič uporabiti novo iglo. Večkratna uporaba igel poveča tveganje za zamašitev igle, kar ima lahko za posledico premajhen odmerek zdravila. Če se igla zamaši, mora bolnik upoštevati napotke, ki so opisani na koncu navodila za uporabo injekcijskega peresnika (glejte poglavje 6.6).

Zdravilo Kyinsu je na voljo v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Števec odmerka prikazuje število odmernih korakov zdravila Kyinsu, izbranih za injiciranje.

Preračunavanje odmerka ni potrebno.

Napolnjeni injekcijski peresniki Kyinsu omogočajo injiciranje naslednjih odmerkov:

- napolnjen 0,43-ml injekcijski peresnik: 10–300 odmernih korakov na eno injiciranje v intervalih po 10 odmernih korakov,
- napolnjen 1-ml injekcijski peresnik: 10–350 odmernih korakov na eno injiciranje v intervalih po 10 odmernih korakov,
- napolnjen 1,5-ml injekcijski peresnik: 10–350 odmernih korakov na eno injiciranje v intervalih po 10 odmernih korakov.

Za več informacij pred uporabo glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Splošno

Zdravila Kyinsu se ne sme uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze.

Ni terapevtskih izkušenj pri bolnikih s kongestivnim srčnim popuščanjem razreda IV po razvrstitvi združenja New York Heart Association (NYHA).

Hipoglikemija

Hipoglikemija se lahko pojavi, če je odmerek zdravila Kyinsu višji od potrebnega (glejte poglavja 4.5, 4.8 in 4.9).

Izpustitev obroka ali nenačrtovana, intenzivna telesna dejavnost lahko povzročita hipoglikemijo.

Huda hipoglikemija lahko povzroči nezavest in/ali konvulzije in ima lahko za posledico začasno ali trajno okvaro delovanja možganov ali celo smrt.

Simptomi hipoglikemije se ponavadi pojavijo nenadoma. Vključujejo lahko hladno znojenje, hladno blede kožo, izčrpanost, živčnost ali tremor, tesnoba, nenavadno utrujenost ali šibkost, zmedenost, težave s koncentracijo, zaspanost, prekomerno lakoto, motnje vida, glavobol, navzeo in palpitacije.

Bolnikom, ki se jim urejenost glikemije zelo izboljša (npr. z intenziviranim zdravljenjem), se običajni opozorilni simptomi hipoglikemije lahko spremenijo in jih je s to možnostjo treba seznaniti. Pri bolnikih, ki imajo sladkorno bolezen že dolgo, lahko običajni opozorilni simptomi hipoglikemije izginejo.

Dejavniki, ki povečujejo dovzetnost za hipoglikemijo, zahtevajo še posebej natančno spremljanje. Ti vključujejo spremembo telesne dejavnosti, spremembo prehrane ali izpuščene obroke, uživanje alkohola, sočasno zdravljenje z nekaterimi drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5), bolezen, izboljšano občutljivost na insulin (npr. z odstranitvijo stresnih dejavnikov ali spremembo telesne mase), spremembo predela injiciranja in nekatere nekompenzirane bolezni endokrinega sistema.

Podaljšan učinek bazalnih insulinov lahko upočasni okrevanje po hipoglikemiji. Ob nastopu hipoglikemične epizode je priporočljivo, da bolnik natančno spremlja koncentracijo glukoze v krvi do okrevanja.

Neželeni učinki na prebavilih

Uporaba agonistov receptorjev GLP-1, kot je semaglutid, ena od učinkovin zdravila Kyinsu, je lahko povezana z neželenimi učinki na prebavila (glejte poglavje 4.8). To je treba upoštevati pri zdravljenju bolnikov z okvarjenim delovanjem ledvic, kajti navzea, bruhanje in driska lahko povzročijo dehidracijo, ta pa lahko poslabša delovanje ledvic. Bolnike je treba seznaniti z možnim tveganjem za dehidracijo v povezavi z neželenimi učinki na prebavila in s potrebnimi previdnostnimi ukrepi za preprečitev pomanjkanja tekočine.

Aspiracija v povezavi s splošno anestezijo ali globoko sedacijo

Pri bolnikih, ki so prejeli agoniste receptorjev GLP-1 in so bili podvrženi splošni anesteziji ali globoki sedaciji, so poročali o primerih pljučne aspiracije. Zato je treba pred izvajanjem postopkov s splošno anestezijo ali globoko sedacijo upoštevati povečano tveganje za ostanke želodčne vsebine zaradi zapoznelega praznjenja želodca (glejte poglavje 4.8).

Hiperglikemija

Incidenca hiperglikemičnih dogodkov je bila pri zdravljenju z zdravilom Kyinsu večja tako pri zdravljenju z insulinom glargin v kombinaciji z insulinom aspart (4,1 % v primerjavi z 1,2 %), kot tudi pri zdravljenju z insulinom ikodek (4,2 % v primerjavi z 2,6 %). Za zdravilo Kyinsu so o večini hiperglikemičnih dogodkov poročali v prvih 12 tednih zdravljenja. Pri bolnikih, ki so bili pred študijo predhodno zdravljeni z večjimi dnevnimi odmerki bazalnega insulina (≥ 40 enot) in so imeli višji izhodiščni glikirani hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) ($\geq 8,5$ %), so se vrednosti koncentracije glukoze v plazmi na tešče v prvih dveh tednih po uvedbi zdravila Kyinsu povečale za 3 mmol/l, po tem pa so se te vrednosti začele zmanjševati, pri čemer so se v 7.–9. tednu po uvedbi zdravila vrnile na izhodiščne vrednosti in dosegle ciljno glikemično vrednost ($< 7,2$ mmol/l) v 14.–17. tednu zdravljenja. Ob uvedbi zdravljenja je treba skrbno spremljati koncentracijo glukoze v krvi bolnika. Začetna zvišanja glukoze v plazmi na tešče se bodo po nadaljnji titraciji odmerka uredila (glejte poglavje 4.2).

Neustrezno odmerjanje in/ali prekinitev zdravljenja z antidiabetičnimi zdravili lahko povzročita hiperglikemijo in morebiti tudi diabetično ketoacidozo. Spremljajoče bolezni, posebno okužbe, lahko povzročijo hiperglikemijo in zvečajo bolnikovo potrebo po antidiabetičnih zdravilih.

Prvi simptomi hiperglikemije se ponavadi razvijejo postopoma, v nekaj urah ali dneh. Vključujejo žejo, pogostejše uriniranje, navzeo, bruhanje, zaspanost, pordelo suho kožo, suha usta, izgubo apetita in acetonski zadah. Nezdravljena hiperglikemija lahko vodi v diabetično ketoacidozo, ki je lahko smrtna. V primeru hude hiperglikemije se priporoča uporaba hitrodelujočega insulina.

Akutni pankreatitis

Akutni pankreatitis je bil opažen pri uporabi agonistov receptorjev GLP-1, vključno s semaglutidom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba seznaniti z značilnimi simptomi akutnega pankreatitisa. V primeru suma na pankreatitis je treba zdravljenje z zdravilom Kyinsu prekiniti. Če se pankreatitis potrdi, se zdravljenja z zdravilom Kyinsu ne sme znova uvesti. Pri zdravljenju bolnikov z anamnezo pankreatitisa je potrebna previdnost.

Diabetična retinopatija

Pri bolnikih z diabetično retinopatijo, zdravljenih z insulinom in semaglutidom, so opazili večje tveganje za zaplete diabetične retinopatije. Bolnike z anamnezo diabetične retinopatije je treba skrbno nadzirati in jih zdraviti v skladu s kliničnimi smernicami. Prehodno poslabšanje diabetične retinopatije povezujejo s hitrim izboljšanjem urejenosti glikemije (glejte poglavje 4.8), vendar drugih vzrokov ni mogoče izključiti. Izkušenj z zdravilom Kyinsu pri bolnikih z nenadzorovano in potencialno nestabilno diabetično retinopatijo ali makulopatijo ni, zato zdravljenje z zdravilom Kyinsu pri teh bolnikih ni priporočljivo.

Za informacije o bolnikih, ki ob izhodišču niso imeli diabetične retinopatije, glejte poglavje 4.8.

Preobčutljivostne reakcije

Takojšnje alergijske reakcije na insulin ikodek ali semaglutid so lahko življenjsko ogrožujoče.

V kliničnih preskušanjih so poročali o preobčutljivostnih reakcijah pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Kyinsu (glejte poglavje 4.8).

Lipodistrofija in kožna amiloidoza (reakcije na mestu injiciranja)

Bolnike je treba poučiti, naj redno menjavajo mesto injiciranja, da se zmanjša tveganje za pojav lipodistrofije in kožne amiloidoze (glejte poglavje 4.8). Po injiciranju insulina na mesta, kjer se pojavijo ti neželeni učinki, obstaja potencialno tveganje za zapoznelo absorpcijo insulina in poslabšan glikemični nadzor. Poročali so, da nenadna sprememba mesta injiciranja s prizadetega na neprizadeto območje privede do hipoglikemije. Po menjavi mesta injiciranja s prizadetega predela na neprizadet predel se priporoča spremljanje koncentracije glukoze v krvi, morda pa bo potrebna tudi prilagoditev odmerka antidiabetičnih zdravil.

Kombinacija pioglitazona in zdravil z insulinom

Poročali so o primerih srčnega popuščanja med uporabo pioglitazona v kombinaciji z insulinom, zlasti pri bolnikih z dejavniki tveganja za razvoj kongestivnega srčnega popuščanja. To je treba upoštevati pri načrtovanju zdravljenja s kombinacijo pioglitazona in zdravila Kyinsu. Pri uporabi te kombinacije je pri bolnikih treba opazovati znake in simptome kongestivnega srčnega popuščanja, povečanja telesne mase in pojava edema. Če pride do kakršnega koli poslabšanja srčnih simptomov, je treba zdravljenje s pioglitazonom prekiniti.

Preprečevanje napak pri zdravljenju

Bolnike je treba opozoriti, da pred vsakim injiciranjem vedno preverijo nalepko na napolnjenem injekcijskem peresniku, da po pomoti ne zamenjajo zdravila Kyinsu in drugih antidiabetičnih zdravil za injiciranje.

Bolniki morajo vizualno preveriti število odmernih korakov, nastavljenih na števcu odmerka napolnjenega injekcijskega peresnika. Bolnikom, ki so slepi ali slabo vidijo, je treba naročiti, da si morajo vedno poiskati pomoč osebe, ki dobro vidi in je usposobljena za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika.

Da bi se izognili napakam pri odmerjanju in morebitnemu prevelikemu odmerjanju, zdravstveni delavci in bolniki nikoli ne smejo uporabiti injekcijske brizge, da bi z njo izvlekli zdravilo iz vložka napolnjenega injekcijskega peresnika.

Če se igla zamaši, morajo bolniki upoštevati napotke, ki so opisani na koncu navodila za uporabo injekcijskega peresnika.

Prehod z drugega injekcijskega zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni na tedensko zdravljenje z zdravilom Kyinsu

Med prehodom z drugega injekcijskega zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni lahko pride do napak pri zdravljenju, npr. v obliki prevelikega odmerjanja ali napak pri odmerjanju. Te napake lahko povzročijo hipoglikemijo, hiperglikemijo ali gastrointestinalne neželene učinke. Bolnikom, ki prehajajo z dnevnega ali drugega tedenskega injekcijskega režima zdravljenja sladkorne bolezni, je treba naročiti, naj vsak teden preverijo, da si bodo injicirali pravi predpisani odmerek. Bolnikom, ki niso prepričani o pravilnem odmerku, je treba naročiti, naj se za nadaljnja navodila posvetujejo z zdravstvenim delavcem.

Imunogenost

Uporaba zdravila Kyinsu lahko povzroči nastanek protiteles proti insulinu ikodek in/ali semaglutidu. V redkih primerih je zaradi prisotnosti takšnih protiteles treba prilagoditi odmerek zdravila Kyinsu, da se popravi nagnjenost k hiperglikemiji ali hipoglikemiji (glejte poglavji 5.1 in 5.2).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Za zdravilo Kyinsu niso bila izvedena nobena klinična preskušanja, ki bi preučevala možno medsebojno delovanje z drugimi zdravili, hrano ali alkoholom. Medsebojna delovanja z drugimi zdravili, ugotovljena pri uporabi insulina ikodek in semaglutida kot samostojnih učinkovin, so predstavljena spodaj.

Insulin ikodek

Za številna zdravila je znano, da vplivajo na presnovo glukoze.

Zdravila, ki lahko zmanjšajo potrebo po insulinu

Antidiabetiki, agonisti receptorja GLP-1, sulfonilsečnine, zaviralci monoaminooksidaze (zaviralci MAO), antagonist adrenergičnih receptorjev beta, zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), salicilati, anabolni steroidi in sulfonamidi.

Zdravila, ki lahko povečajo potrebo po insulinu

Peroralni kontraceptivi, tiazidi, glukokortikoidi, ščitnični hormoni, simpatikomimetiki, rastni hormon in danazol.

Oktreotid in lanreotid lahko potrebo po insulinu zvečata ali zmanjšata.

Alkohol lahko poveča ali zmanjša hipoglikemični učinek insulina.

Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta lahko prikrijejo simptome hipoglikemije.

Semaglutid

Semaglutid lahko zakasni praznjenje želodca in tako potencialno vpliva na absorpcijo sočasno uporabljenih peroralnih zdravil. Potencialni učinek semaglutida na absorpcijo sočasno uporabljenih peroralnih zdravil so proučevali za semaglutid 1 mg ob izpostavljenosti stanju dinamičnega ravnovesja.

Klinično pomembnih primerov medsebojnega delovanja med zdravili in semaglutidom na podlagi ocenjenih zdravil (varfarin in drugi kumarinski derivati, paracetamol, peroralni kontraceptivi, atorvastatin, digoksin in metformin) niso opazili. Zato pri sočasni uporabi teh zdravil s semaglutidom prilagajanje odmerka ni potrebno.

- Varfarin in drugi kumarinski derivati: pri bolnikih, ki jemljejo varfarin ali druge kumarinske derivate, je po uvedbi zdravljenja s semaglutidom priporočljivo pogosto nadzirati mednarodno normalizirano razmerje (INR – International Normalised Ratio). Semaglutid po enkratnem odmerku varfarina (25 mg) ni spremenil celotne izpostavljenosti (AUC) ali $C_{\max}$ R- in S-varfarina. Farmakodinamični učinki varfarina, ocenjeni z INR, se niso klinično pomembno spremenili. Vendar pa so se pri sočasni uporabi acenokumarola in semaglutida pojavili primeri zmanjšanja INR.
- Paracetamol: semaglutid zakasni praznjenje želodca, kar je bilo ugotovljeno na podlagi farmakokinetike paracetamola med testiranjem s standardiziranim obrokom. Po sočasni uporabi z 1 mg semaglutida sta se vrednosti $AUC_{0-60 \text{ min}}$ in $C_{\max}$ zmanjšali za 27 % oz. 23 %. Celotna izpostavljenost paracetamolu (AUC_{0-5h}) se ni spremenila. Pri uporabi semaglutida niso opazili klinično pomembnega učinka na paracetamol. Med sočasno uporabo s semaglutidom prilagoditev odmerka paracetamola ni potrebna.
- Peroralni kontraceptivi: ni pričakovati, da bi semaglutid zmanjšal učinkovitost peroralnih kontraceptivov. Semaglutid namreč ni klinično pomembno spremenil celotne izpostavljenosti etinilestradiolu in levonorgestrelu, če je bil sočasno s semaglutidom uporabljen peroralni kontraceptiv (0,03 mg etinilestradiola/0,15 mg levonorgestrela). Izpostavljenost etinilestradiolu se ni spremenila, v stanju dinamičnega ravnovesja pa so opazili za 20 % večjo izpostavljenost levonorgestrelu. Vrednost $C_{\max}$ se ni spremenila za nobeno od učinkovin.
- Atorvastatin: semaglutid po enkratnem odmerku atorvastatina (40 mg) ni spremenil celotne izpostavljenosti atorvastatinu. Vrednost $C_{\max}$ atorvastatina se je zmanjšala za 38 %. Ocenili so, da to ni klinično pomembno.
- Digoksin: semaglutid po enkratnem odmerku digoksina (0,5 mg) ni spremenil celotne izpostavljenosti digoksinu ali njegove $C_{\max}$.
- Metformin: semaglutid ni spremenil celotne izpostavljenosti metforminu ali njegove $C_{\max}$ po uporabi 500 mg metformina dvakrat na dan v obdobju 3,5 dneva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Za zdravilo Kyinsu ni na voljo informacij o vplivu na plodnost, nosečnost in dojenje. Opozorila in previdnostni ukrepi, opredeljeni za posamezni učinkovini zdravila, so predstavljeni spodaj.

Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom Kyinsu in do 2 meseca po njem uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Nosečnost

Kliničnih izkušenj z uporabo insulina ikodek med nosečnostjo ni. Študije vpliva insulina ikodek na razmnoževanje živali niso pokazale učinkov glede embriotoksičnosti ali teratogenosti.

Podatkov o uporabi semaglutida pri nosečnicah je malo. Študije razmnoževanja pri živalih so pokazale toksičen vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zaradi ugotovitev glede vpliva semaglutida pri živalih in omejenih kliničnih izkušenj se zdravila Kyinsu med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Če želi bolnica zanositi ali če zanosi, je treba zdravljenje z zdravilom Kyinsu prekiniti. Zaradi dolgega razpolovnega časa je treba zdravilo Kyinsu prenehati uporabljati vsaj 2 meseca pred načrtovano nosečnostjo (glejte poglavje 5.2).

Dojenje

Ni znano, ali se insulin ikodek izloča v materino mleko pri ljudeh. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri podganah kažejo na izločanje insulina ikodek v mleko. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Semaglutid se izloča v mleko podgan v laktaciji. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti.

Zato se zaradi ugotovljenega učinka posameznih učinkovin zdravila Kyinsu pri podganah v laktaciji to zdravilo med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

Učinek insulina ikodek na plodnost pri ljudeh ni znan. Študije vpliva zdravljenja z insulinom ikodek na razmnoževanje pri živalih ne kažejo neželenih učinkov na plodnost.

Vpliv semaglutida na plodnost pri človeku ni znan. Semaglutid ni vplival na plodnost podganjih samcev. Pri podganjih samicah je bilo opaženo podaljšanje estrusa in majhno zmanjšanje števila ovulacij ob odmerkih, ki so bili povezani z zmanjšanjem telesne mase samic (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Kyinsu nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Bolnikova sposobnost koncentracije in reagiranja je lahko oslABLJena zaradi hipoglikemije ali hiperglikemije ali, na primer, zaradi okvare vida. To je lahko nevarno v okoliščinah, v katerih sta ti zmožnosti posebej pomembni (npr. pri vožnji avta ali upravljanju strojev).

Bolnikom je treba svetovati, naj upoštevajo ustrezne previdnostne ukrepe, da bi se izognili hipoglikemiji med upravljanjem vozila. To je posebej pomembno pri bolnikih z zmanjšano ali odsotno sposobnostjo zaznavanja opozorilnih znakov hipoglikemije in pri tistih, ki imajo pogoste epizode hipoglikemije. V takšnih okoliščinah je treba pretehtati, ali je priporočljivo, da bolnik vozi.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Na splošno je bil varnostni profil kombinacije učinkovin insulin ikodek/semaglutid skladen z varnostnim profilom posameznih učinkovin v zdravlilu. Najpogosteje poročani neželeni učinki med zdravljenjem z insulinom ikodek/semaglutidom so bili hipoglikemija in gastrointestinalni neželeni učinki, vključno z navzeo (20,1 %) in drisko (13,8 %) (glejte poglavje »Opis izbranih neželenih učinkov«).

Preglednica neželenih učinkov

Program kliničnega razvoja za insulin ikodek/semaglutid je vključeval 1325 bolnikov, ki so se z insulinom ikodek/semaglutidom zdravili v kliničnih študijah faze 3a, ki so trajale 52 tednov.

Spodaj navedeni neželeni učinki, povezani z uporabo kombinacije učinkovin insulin ikodek/semaglutid, temeljijo na podatkih iz kliničnih študij. Neželeni učinki so kodirani s prednostnimi izrazi glede na MedDRA organske sisteme in so predstavljeni po pogostnosti na podlagi kliničnih študij faze 3a. Skupine pogostnosti neželenih učinkov so opredeljene glede na dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), zelo redki ($< 1/10\,000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1 Neželeni učinki

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema		preobčutljivost ¹		anafilaktična reakcija ⁷	
Presnovne in prehranske motnje	hipoglikemija	zmanjšanje apetita			
Bolezni živčevja		glavobol, omotica	spremenjeno zaznavanje okusa (disgevzija)		
Očesne bolezni		zapleti diabetične retinopatije ²			
Srčne bolezni		zvišanje srčne frekvenca ³			
Bolezni prebavil	navzea, driska	bruhanje, bolečine v trebuhu ⁴ , napihnjenost trebuha, zaprtje, dispepsija, gastritis, gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB), spahovanje flatulenca	akutni pankreatitis, zakasnelo praznjenje želodca ⁷		obstrukcija črevesja ⁸
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov			holelitiaza		

Organski sistem po MedDRA	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Neznana pogostnost
Bolezni kože in podkožja				lipodistrofija, kožna amiloidoza	angioedem ⁸
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		utrujenost	reakcija na mestu injiciranja ⁵ , periferni edem ⁶		
Preiskave		povečana koncentracija lipaze ⁷ , povečana koncentracija amilaze ⁷			

¹Skupen izraz, ki zajema neželene učinke, povezane s preobčutljivostnimi reakcijami, kot je izpuščaj.

²Skupen izraz, ki zajema neželene učinke, povezane z diabetično retinopatijo.

³Skupen izraz, ki zajema neželene učinke, povezane z zvišanjem srčne frekvence.

⁴Skupen izraz, ki zajema neželene učinke, povezane z bolečino v trebuhu.

⁵Skupen izraz, ki zajema neželene učinke, povezane z reakcijami na mestu injiciranja.

⁶Skupen izraz, ki zajema neželene učinke, povezane s perifernim edemom.

⁷Neželeni učinki, opaženi v preskušanih faze 3a pri monoterapiji s subkutanim semaglutidom.

⁸Iz poročil o neželenih učinkih pri monoterapiji s subkutanim semaglutidom iz obdobja po začetku trženja zdravila.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipoglikemija

V kliničnih preskušanih faze 3a s kombinacijo učinkovin insulin ikodek/semaglutid je bila huda hipoglikemija opredeljena kot hipoglikemija, povezana s hudo kognitivno okvaro, ki je zahtevala zunanjo pomoč pri okrevanju, klinično pomembna hipoglikemija pa je bila opredeljena kot vrednost glukoze v plazmi pod 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so se predhodno zdravili z bazalnim insulinom, je bil delež bolnikov, ki so poročali o hudih ali klinično pomembnih hipoglikemičnih epizodah, 7,1 % za insulin ikodek/semaglutid v primerjavi z 20,8 % za insulin ikodek in 10,0 % za insulin ikodek/semaglutid v primerjavi z 58,5 % za bazalno-bolusni režim insulinskega zdravljenja. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so se predhodno zdravili z agonisti receptorjev GLP-1, je bil delež bolnikov, ki so poročali o hudih ali klinično pomembnih hipoglikemičnih epizodah, 3,5 % za insulin ikodek/semaglutid in 3,8 % za subkutani semaglutid.

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so se predhodno zdravili z bazalnim insulinom, je bila ocenjena stopnja hudih ali klinično pomembnih hipoglikemičnih epizod na bolnik-leto izpostavljenosti (PYE – patient years of exposure) 0,153 za insulin ikodek/semaglutid v primerjavi z 0,68 za insulin ikodek in 0,257 za insulin ikodek/semaglutid v primerjavi z 2,18 za bazalno-bolusni režim insulinskega zdravljenja. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so se predhodno zdravili z agonisti receptorjev GLP-1, je bila stopnja hudih ali klinično pomembnih hipoglikemičnih epizod na PYE 0,04 za insulin ikodek/semaglutid v primerjavi z 0,033 subkutani semaglutid.

Gastrointestinalni neželeni učinki

V kliničnih preskušanih faze 3a se je navzea pojavila pri 20,1 %, driska pri 13,8 % in bruhanje pri 9,1 % bolnikov, ki so prejeli insulin ikodek/semaglutid.

Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z agonisti receptorjev GLP-1, je bil delež bolnikov, ki so poročali o navzei, 11,7 % pri kombinaciji insulin ikodek/semaglutid v primerjavi z 11,5 % pri subkutanim semaglutidu, o driski 11,1 % v primerjavi z 12,4 %, o bruhanju pa 5,3 % v primerjavi

s 6,5 %. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so se predhodno zdravili z bazalnim insulinom, je bil delež bolnikov, ki so poročali o navzei, 23,8 % pri kombinaciji insulin ikodek/semaglutid v primerjavi s 3,9 % pri insulinu ikodek, o driski 15,8 % v primerjavi s 7,3 %, o bruhanju pa 10,6 % v primerjavi z 2,6 %. Delež bolnikov, ki so poročali o navzei, je bil 21,8 % pri kombinaciji insulin ikodek/semaglutid v primerjavi z 2,4 % pri bazalno-bolusnem režimu, o driski 12,6 % v primerjavi s 5,5 %, o bruhanju pa 10,0 % v primerjavi z 2,7 %.

Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih z mediano trajanja 2–4 dni. Poročanje o neželenih učinkih se je sčasoma zmanjšalo. Neželeni učinki so povzročili prenehanje zdravljenja pri 2,5 %, prekinitve pri 1,7 % in zmanjšanje odmerka pri 4,2 % bolnikov.

Zapleti diabetične retinopatije

2-letno klinično preskušanje s subkutanim semaglutidom je preučevalo 3297 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 z visokim srčno-žilnim tveganjem, dolgotrajno sladkorno boleznijo in slabo nadzorovano koncentracijo glukoze v krvi. V tem preskušanju so se zapleti diabetične retinopatije (presojani dogodki) pojavili pri več bolnikih, zdravljenih s subkutanim semaglutidom (3,0 %), kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (1,8 %). To so opazili pri bolnikih, zdravljenih z insulinom, ki so imeli znano diabetično retinopatijo. Razlika v zdravljenju se je pojavila zgodaj in je vztrajala skozi celotno preskušanje.

V preskušanjih faze 3a s kombinacijo učinkovin insulin ikodek/semaglutid s trajanjem zdravljenja 52 tednov, ki so vključevala 2637 bolnikov z dolgotrajno sladkorno boleznijo tipa 2, so o neželenih učinkih, povezanih z diabetično retinopatijo, poročali pri 9,3 % udeležencev, zdravljenih s kombinacijo insulin ikodek/semaglutid, in 8,1 % udeležencev, zdravljenih s primerjalnimi zdravili. Pri bolnikih, ki ob izhodišču niso imeli diabetične retinopatije, so dogodke diabetične retinopatije v 52. tednu opazili pri 5,2 % udeležencev, zdravljenih s kombinacijo insulin ikodek/semaglutid, in 3,8 % udeležencev v primerjalni skupini. Večina dogodkov je bila blagih ali zmernih brez znakov/simptomov, zaznanih pri pregledu oči ob koncu preskušanja.

Bolezni kože in podkožja

Na mestu injiciranja se lahko pojavita lipodistrofija (vključno z lipohipertrofijo in lipoatrofijo) in kožna amiloidoza, ki upočasni lokalno absorpcijo insulina. Redno menjavanje mesta injiciranja znotraj določenega predela injiciranja lahko pripomore k zmanjšanju ali preprečevanju teh učinkov (glejte poglavje 4.4).

Zvišanje srčne frekvenca

Med uporabo agonistov receptorjev GLP-1 so opazili zvišanje srčne frekvenca. Pri populaciji, ki predhodno še ni prejela semaglutida v dveh preskušanjih faze 3a, so bile ocenjene povprečne spremembe srčne frekvenca za kombinacijo učinkovin insulin ikodek/semaglutid 1,59 utripa/min v primerjavi z -0,12 utripa/min (insulin ikodek/semaglutid v primerjavi z insulinom ikodek) oziroma 1,11 utripa/min v primerjavi z 0,67 utripa/min (insulin ikodek/semaglutid v primerjavi z bazalno-bolusnim režimom insulinskega zdravljenja). Preskušanje faze 3a, v katerem so primerjali kombinacijo učinkovin insulin ikodek/semaglutid s semaglutidom, je pokazala ocenjeno povprečno spremembo srčne frekvenca -1,11 utripa/min za insulin ikodek/semaglutid in -0,40 utripa/min za semaglutid.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Če bolnik prejme odmerek zdravila Kyinsu, ki je večji od potrebnega, se lahko razvijejo hipoglikemija in gastrointestinalni neželeni učinki.

Hipoglikemija se lahko razvije v zaporednih fazah:

- Blage epizode hipoglikemije je mogoče zdraviti z zaužitjem glukoze ali drugih živil, ki vsebujejo sladkor. Priporočljivo je, da ima bolnik vedno pri sebi živila, ki vsebujejo sladkor.
- Hude epizode hipoglikemije, kjer si bolnik sam ne more pomagati, je mogoče zdraviti z glukagonom, ki ga intramuskularno, subkutano ali intranazalno aplicira ustrezno usposobljena oseba, ali z glukozo, ki jo intravensko aplicira zdravstveni delavec. Glukozo mora bolnik prejeti intravensko, če se v 10 do 15 minutah ne odzove na glukagon. Ko bolnik pride k zavesti, je priporočljivo, da zaužije ogljikove hidrate za preprečitev ponovitve hude hipoglikemije.

V primeru gastrointestinalnih neželenih učinkov je treba uvesti ustrezno zdravljenje glede na klinične znake in simptome bolnika. Upoštevajoč dolg razpolovni čas semaglutida (ki je približno 1 teden) je lahko potrebno podaljšanje obdobja opazovanja in zdravljenja gastrointestinalnih simptomov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, insulini in analogi za injiciranje, z dolgotrajnim delovanjem, oznaka ATC: A10AE57.

Mehanizem delovanja

Insulin ikodek/semaglutid je kombinacija dveh učinkovin s komplementarnim mehanizmom delovanja za izboljšanje glikemičnega nadzora. Insulin ikodek je bazalni analog insulina in semaglutid je agonist receptorjev GLP-1.

Insulin ikodek

Počasen in enakomeren učinek insulina ikodek na zniževanje koncentracije glukoze je posledica vezave insulina na albumin, pa tudi zmanjšane vezave insulina na insulinske receptorje in njegovega očistka. Podaljšan razpolovni čas insulina ikodek se odraža zaradi depo oblike insulina ikodek v krvnem obtoku in intersticiju, iz katerega se insulin ikodek počasi in neprekinjeno sprošča in se specifično veže na insulinski receptor. Ko se insulin ikodek veže na receptor za humani insulin, ima enake farmakološke učinke kot humani insulin.

Primarno delovanje insulina, vključno z insulinom ikodek, je uravnavanje presnove glukoze. Insulin in njegovi analogi znižujejo koncentracijo glukoze v krvi z aktiviranjem specifičnih insulinskih receptorjev, kar stimulira periferni privzem glukoze, zlasti v skeletnih mišicah in maščevju, ter zavira nastajanje glukoze v jetrih. Insulin zavira tudi lipolizo in proteolizo ter pospešuje sintezo beljakovin.

Semaglutid

Semaglutid je analog GLP-1 s 94-odstotno sekvenčno homologijo s človeškim GLP-1. Semaglutid deluje kot agonist receptorja GLP-1 ter se selektivno veže in aktivira receptor GLP-1, ki je tarča naravnega GLP-1.

GLP-1 je fiziološki hormon, ki opravlja več nalog v regulaciji glukoze in apetita ter v srčno-žilnem sistemu. Učinki na glukozo in apetit potekajo specifično preko receptorjev GLP-1 v trebušni slinavki in možganih.

Semaglutid znižuje koncentracijo glukoze v krvi v odvisnosti od koncentracije glukoze, tako da spodbuja izločanje insulina in zmanjša izločanje glukagona, kadar je koncentracija glukoze v krvi velika. Mehanizem zniževanja koncentracije glukoze v krvi vključuje tudi manjšo zakasnitev praznjenja želodca v zgodnji postprandialni fazi. Med hipoglikemijo semaglutid zmanjša izločanje insulina, ne zmanjša pa izločanja glukagona.

Semaglutid zmanjšuje telesno maso in maso telesnega maščevja z zmanjšanjem energijskega vnosa, kot posledico splošnega zmanjšanja apetita. Poleg tega semaglutid zmanjša nagnjenost k uživanju zelo mastne hrane.

Receptorji GLP-1 so izraženi tudi v srcu, ožilju, imunskem sistemu in ledvicah. Mehanizem delovanja semaglutida je verjetno večfaktorski. Posredni učinki so izraženi z ugodnim učinkom semaglutida na plazemske lipide, znižanje sistoličnega krvnega tlaka in zmanjšanje vnetja v kliničnih preskušanjih, vendar verjetno obstajajo tudi neposredni učinki. V preskušanjih na živalih je semaglutid zmanjšal razvoj ateroskleroze s preprečevanjem napredovanja aortnih plakov in zmanjšanjem vnetja v njih. Klinični podatki so pokazali, da je semaglutid zmanjšal albuminurijo pri bolnikih z boleznijo ledvic.

Farmakodinamični učinki

Insulin ikodek/semaglutid

Vpliv kombinacije insulina ikodek in semaglutida na farmakodinamiko insulina ikodek/semaglutida ni bil raziskan v klinični farmakološki študiji.

Klinična učinkovitost in varnost

Varnost in učinkovitost insulina ikodek/semaglutida so ocenili v treh multinacionalnih, randomiziranih, aktivno nadzorovanih kliničnih preskušanjih faze 3 z vzporednimi skupinami. V treh kliničnih preskušanjih (COMBINE 1–3) je bil primarni cilj ocena glikemične kontrole, merjena s spremembo HbA_{1c} od izhodišča do 52. tedna. Ta preskušanja so bila izvedena z različnimi populacijami bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2, ki so jih opredelili glede na predhodno antidiabetično zdravljenje. Primerjalna zdravljenja so vključevala enkrat tedenski odmerek insulina ikodek (COMBINE 1), enkrat tedenski subkutani odmerek semaglutida 1 mg (COMBINE 2) in bazalno-bolusni režim insulinskega zdravljenja, sestavljen iz insulina glargin 100 enot/ml in insulina aspart (COMBINE 3).

V vseh kliničnih preskušanjih faze 3a je bil začetni odmerek insulina ikodek/semaglutida 40 odmernih korakov (kar ustreza 40 enotam insulina ikodek in 0,114 mg semaglutida), odmerki pa so bili titrirani enkrat na teden s +/- 10 odmernimi koraki po režimu titracije (glejte preglednico 2).

Preglednica 2: Režim titracije insulina ikodek/semaglutida v preskušanjih COMBINE 1–3

koncentracija glukoze v plazmi na tešče			prilagoditev odmerka
vrednost za uporabo	mmol/l	mg/dl	odmerni koraki
najnižja vrednost koncentracije glukoze v plazmi na tešče	< 4,4	< 80	-10
povprečje koncentracije glukoze v plazmi na tešče	4,4-7,2	80-130	0
	> 7,2	> 130	+10

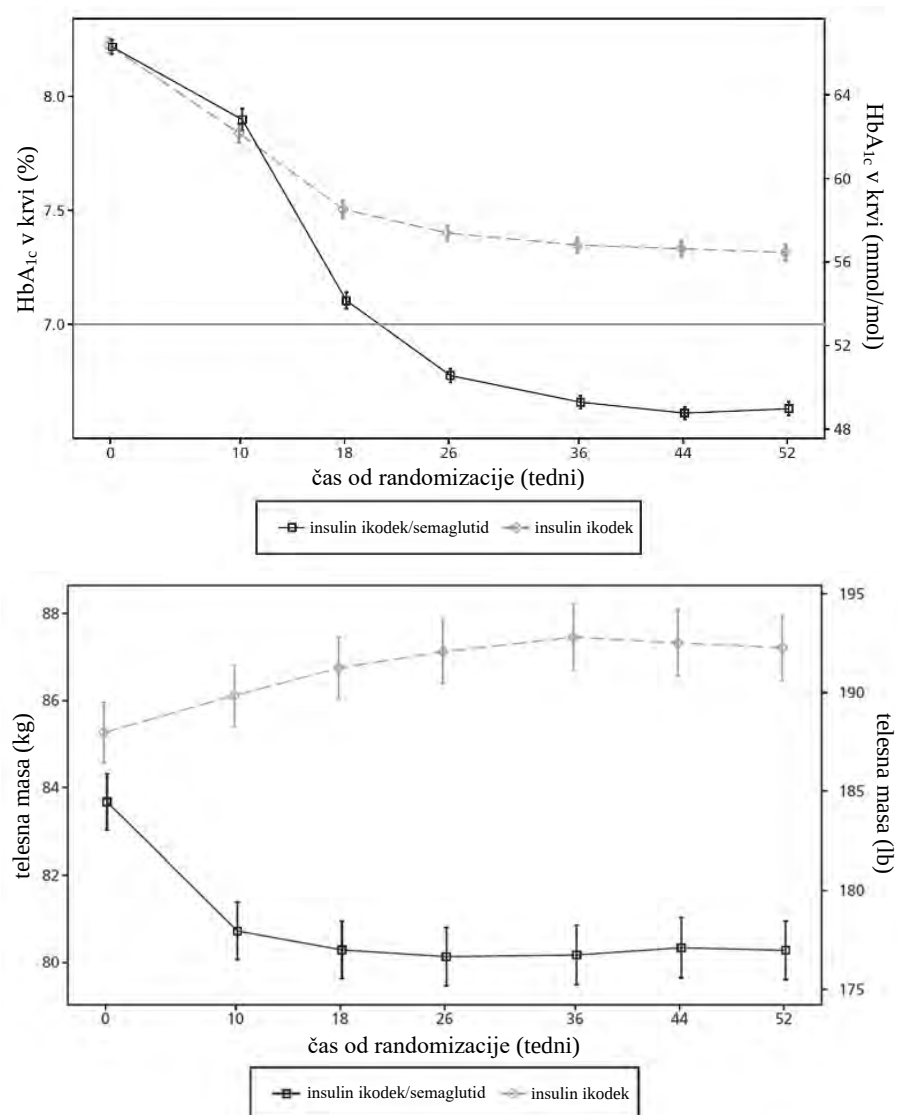
V kliničnih preskušanjih faze 3 je prilagoditev odmerka temeljila na povprečju treh samoizmerjenih vrednosti koncentracije glukoze v plazmi pred zajtrkom, izmerjenih na dan titracije in dveh predhodnih dneh.

Klinična preskušanja faze 3 pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 so omogočila vzdrževanje obstoječega antidiabetičnega ne-insulinskega zdravljenja pri enakih odmerkih, razen pri glinidih, sulfonilsečninah in zaviralcih DPP-4, ki so bili ukinjeni.

Prehod z bazalnega insulina: insulin ikodek/semaglutid v primerjavi z odmerkom bazalnega insulina ikodek enkrat na teden (preskušanje 4591 – COMBINE 1)

52-tedensko randomizirano, odprto klinično preskušanje je bilo izvedeno pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih ta ni bila zadostno urejena z bazalnim insulinom. Randomizirani so bili na insulin ikodek/semaglutid ali insulin ikodek, kot dodatek k peroralnim antidiabetikom (93,6 %) ali brez njih (6,4 %). Ob izhodišču je pri bolnikih sladkorna bolezen povprečno trajala 15,34 leta, s povprečno vrednostjo HbA_{1c} 8,22 % in povprečnim ITM 29,90 kg/m².

Glavni rezultati preskušanja so prikazani na sliki 1 in v preglednici 3.



Povprečje (simbol) ± standardna napaka povprečja (odmiki – »ročaji«).

Slika 1 Povprečna sprememba HbA_{1c} glede na teden zdravljenja (zgoraj) in telesne mase glede na teden zdravljenja (spodaj) – COMBINE 1

Preglednica 3 Rezultati odprtega 52-tedenskega kliničnega preskušanja, v katerem so primerjali enkrat tedenski odmerek insulina ikodek/semaglutida z enkrat tedenskim odmerkom insulina ikodek pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih ta ni bila zadostno urejena z dnevnim bazalnim insulinom – COMBINE 1

	insulin ikodek/ semaglutid	insulin ikodek
N (celoten nabor za analizo)	646	645
HbA _{1c} (%)		
Izhodišče (povprečje)	8,22	8,22
Konec preskušanja*	6,67	7,33
Sprememba od izhodišča do 52. tedna*	-1,55	−0,89
Ocenjena razlika [95 % IZ]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	
Bolniki (%), ki so dosegli ciljne vrednosti HbA _{1c}		
< 7 % brez hipoglikemije 2. ali 3. stopnje in brez povečanja telesne mase	55,7	10,2
Ocenjeno razmerje obojnih [95 % IZ]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	
Glukoza v plazmi na tešče (mmol/l)		
Konec preskušanja*	6,92	7,06
Sprememba od izhodišča do 52. tedna*	-1,68	-1,54
Ocenjena razlika [95 % IZ]	-0,14 [-0,38; 0,10] ^b	
Čas znotraj območja 3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl) (%) – time in range		
48.–52. teden*	73,3	61,8
Ocenjena razlika [95 % IZ]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	83,67	85,26
Sprememba od izhodišča do 52. tedna*	-3,70	1,89
Ocenjena razlika [95 % IZ]	-5,59 [-6,14; -5,04] ^a	
Delež hipoglikemičnih epizod na PYE*		
2. ali 3. stopnja (% bolnikov*)	7,1	20,8
Delež hipoglikemij	0,153	0,68
Ocenjeno razmerje deleža [95 % IZ]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Tedenski odmerek bazalnega insulina (enote)		
50.-52. teden (povprečje)*	182	355
Ocenjena razlika [95 % IZ]	-172 [-190; -155] ^b	

PYE = bolnik-leto izpostavljenosti (patient years of exposure)

*Povprečje najmanjših kvadratov (LS, least squares)

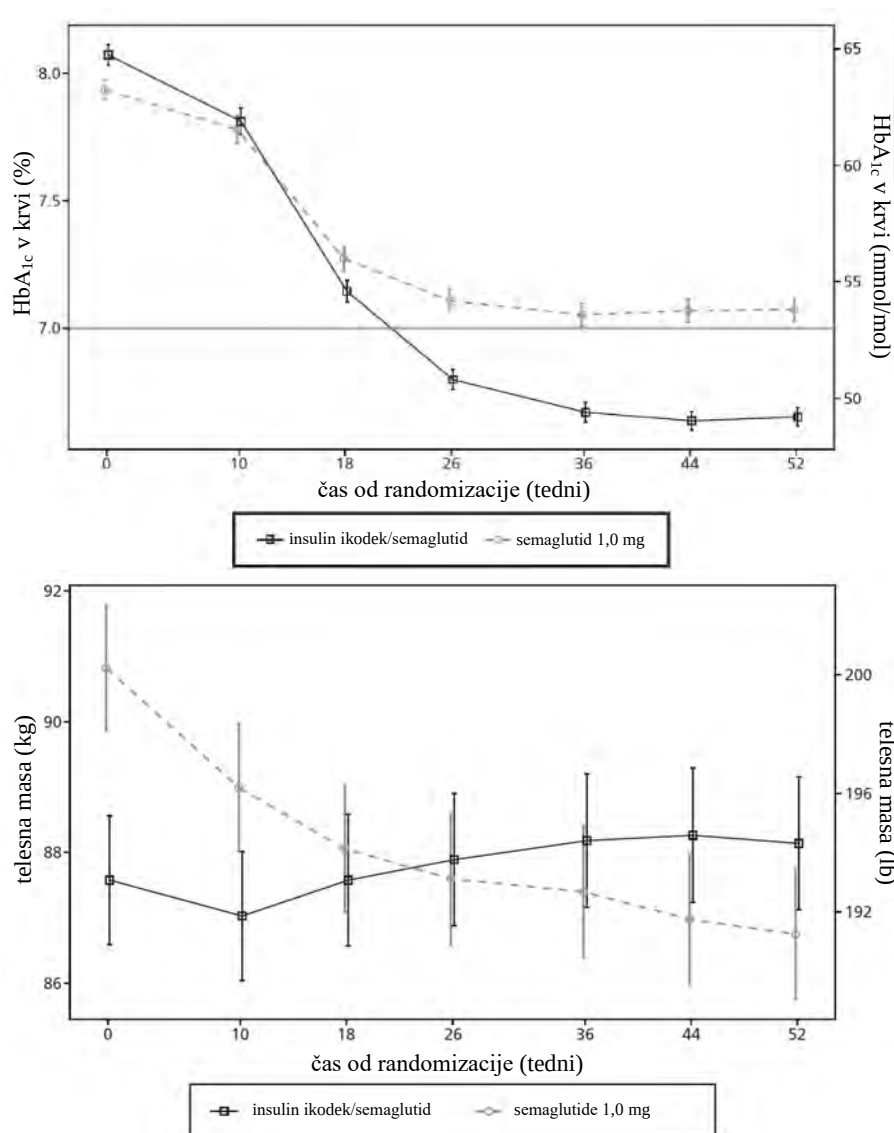
^a Z nadzorovano multipliciteto.

^b Brez nadzorovane multiplicitete.

^c 11,5 % ustreza približno 166 minutam več časa znotraj območja na dan.

Prehod z agonista receptorjev GLP-1: insulin ikodek/semaglutid v primerjavi z agonistom receptorjev GLP-1 (preskušanje 4592 – COMBINE 2)

V 52-tedenskem randomiziranem, odprtem kliničnem preskušanju so varnost in učinkovitost insulina ikodek/semaglutida primerjali z odmerkom semaglutida enkrat na teden pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih ta ni bila zadostno urejena z uporabo agonista receptorjev GLP-1. Preskušanje je ocenjevalo učinkovitost obeh vrst zdravljenj, kot dodatek k peroralnim antidiabetikom (95,6 %) ali brez njih (4,4 %). Ob izhodišču je pri bolnikih sladkorna bolezen povprečno trajala 12,64 leta, s povprečno vrednostjo HbA_{1c} 8,0 % in povprečnim ITM 31,11 kg/m².



Povprečje (simbol) ± standardna napaka povprečja (odmiki – ročaji).

Slika 2 Povprečna sprememba HbA_{1c} glede na teden zdravljenja (zgoraj) in telesne mase glede na teden zdravljenja (spodaj) – COMBINE 2

Preglednica 4 Rezultati odprtega 52-tedenskega kliničnega preskušanja, v katerem so primerjali enkrat tedenski odmerek insulina icodek/semaglutida z enkrat tedenskim odmerkom semaglutida pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih ta ni bila zadostno urejena z agonistom receptorjev GLP-1 – COMBINE 2

	insulin ikodek/ semaglutid	semaglutid 1 mg
N (celoten nabor za analizo)	342	341
HbA _{1c} (%)		
Izhodišče (povprečje)	8,07	7,93
Konec preskušanja*	6,65	7,10
Sprememba od izhodišča do 52. tedna*	-1,35	-0,90
Ocenjena razlika [95 % IZ]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Bolniki (%), ki so dosegli ciljne vrednosti HbA _{1c}		
< 7 % brez hipoglikemije 2. ali 3. stopnje in brez povečanja telesne mase v 52. tednu*	30,2	40,5
Ocenjeno razmerje obetov [95 % IZ]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	

	insulin ikodek/ semaglutid	semaglutid 1 mg
Glukoza v plazmi na tešče (mmol/l)		
Konec preskušanja*	6,98	8,05
Sprememba od izhodišča*	-2,48	-1,41
Ocenjena razlika [95 % IZ]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	87,58	90,82
Sprememba od izhodišča do 52. tedna*	0,84	-3,70
Ocenjena razlika [95 % IZ]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
Delež hipoglikemičnih epizod na PYE*		
2. ali 3. stopnja (% bolnikov*)	3,5	3,8
Delež hipoglikemij	0,0399	0,0334
Ocenjeno razmerje deleža [95 % IZ]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

PYE = bolnik-leto izpostavljenosti (patient years of exposure)

* Povprečje najmanjših kvadratov (LS, least squares)

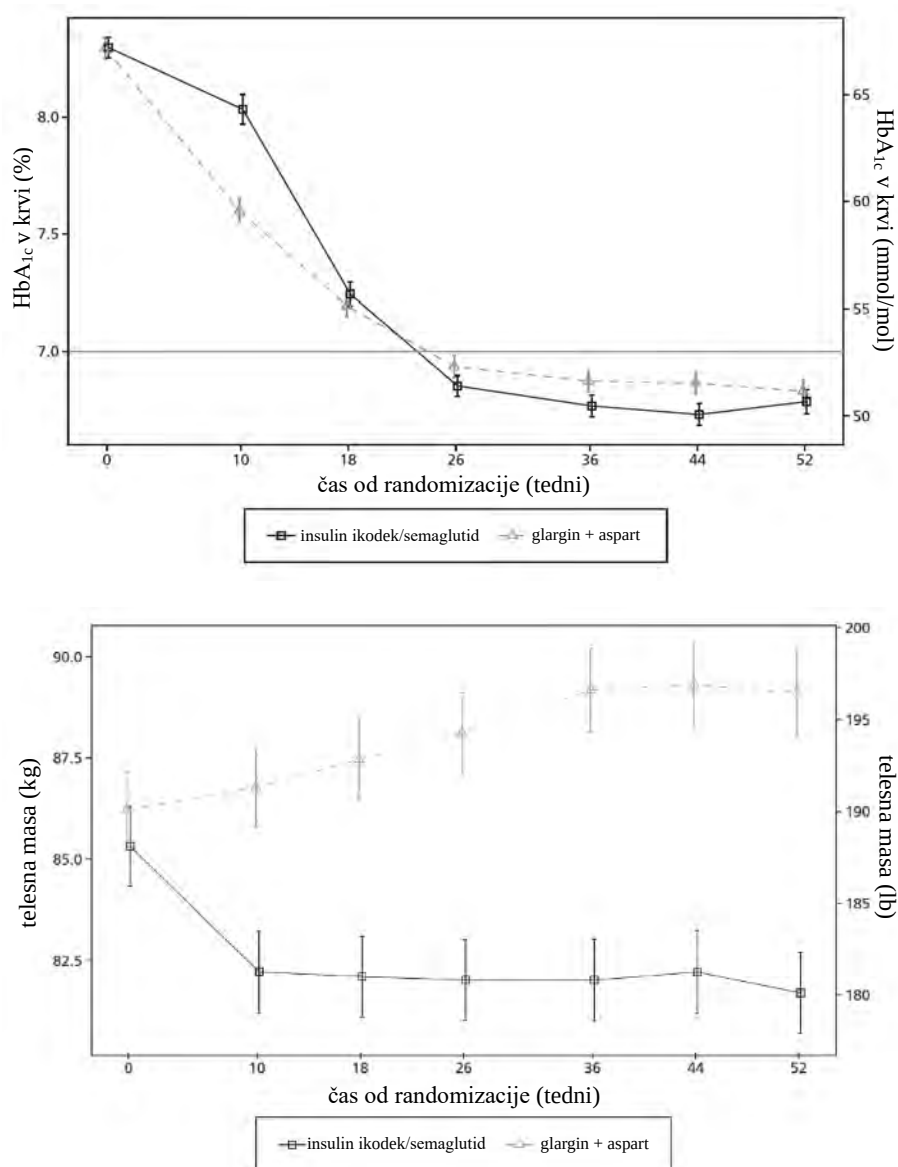
^a Z nadzorovano multipliciteto.

^b Brez nadzorovane multiplicitete.

Prehod z insulinskega režima zdravljenja z bazalnim insulinom: insulin ikodek/semaglutid v primerjavi z bazalno-bolusnim režimom insulinskega zdravljenja (preskušanje 4593 – COMBINE 3)

52-tedensko randomizirano, odprto klinično preskušanje je bilo izvedeno pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih ta ni bila zadostno urejena z bazalnim insulinom. Randomizirani so bili na insulin ikodek/semaglutid ali bazalno-bolusni režim insulinskega zdravljenja, kot dodatek k peroralnim antidiabetikom (95,3 %) ali brez njih (4,7 %). Bazalno-bolusni režim insulinskega zdravljenja je vključeval dnevni bazalni insulin (insulin glargin 100 enot/ml) v kombinaciji z bolusnim insulinom (insulin aspart). Ob izhodišču je pri bolnikih sladkorna bolezen povprečno trajala 14,42 leta, s povprečno vrednostjo HbA_{1c} 8,30 % in povprečnim ITM 30,39 kg/m².

Ključni rezultati preskušanja so prikazani na sliki 3 in v preglednici 5.



Povprečje (simbol) ± standardna napaka povprečja (odmiki – »ročaji«).

Slika 3 Povprečna sprememba HbA_{1c} glede na teden zdravljenja (zgoraj) in telesne mase glede na teden zdravljenja (spodaj) – COMBINE 3

Preglednica 5 Rezultati odprtega 52-tedenskega kliničnega preskušanja, v katerem so primerjali enkrat tedenski odmerek insulina icodek/semaglutida z dnevnim odmerkom insulina glargin v kombinaciji z insulinom aspart pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih ta ni bila zadostno urejena z dnevnim bazalnim insulinom – COMBINE 3

	insulin icodek/ semaglutid	bazalno-bolusni režim insulinskega zdravljenja
N (celoten nabor za analizo)	340	339
HbA_{1c} (%)		
Izhodišče (povprečje)	8,30	8,29
Konec preskušanja*	6,83	6,89
Sprememba od izhodišča do 52. tedna*	-1,47	-1,40
Ocenjena razlika [95 % IZ]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
Bolniki (%), ki so dosegli ciljne vrednosti HbA_{1c}		
< 7 % brez hipoglikemije 2. ali 3. stopnje in brez povečanja telesne mase*	50,1	5,95

	insulin ikodek/ semaglutid	bazalno-bolusni režim insulinskega zdravljenja
Ocenjeno razmerje obojnih [95 % IZ]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	
Glukoza v plazmi na tešče (mmol/l)		
Konec preskušanja*	7,12	7,10
Sprememba od izhodišča do 52. tedna*	-1,56	-1,58
Ocenjena razlika [95 % IZ]	0,02 [-0,34; 0,38] ^c	
Čas znotraj območja 3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl) (%) – time in range		
48.–52. teden*	68,6	66,4
Ocenjena razlika [95 % IZ]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{c, d}	
Telesna masa (kg)		
Izhodišče (povprečje)	85,32	86,22
Sprememba od izhodišča do 52. tedna*	-3,56	3,16
Ocenjena razlika [95 % IZ]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^b	
Stopnje hipoglikemičnih epizod na PYE*		
2. ali 3. stopnja (% bolnikov*)	10,0	58,5
Delež hipoglikemij	0,257	2,18
Ocenjeno razmerje deleža [95 % IZ]	0,12 [0,08; 0,17] ^b	
Tedenski odmerek insulina (skupni) (enote)		
50.–52. teden (povprečje)*	196	466 ^e
Ocenjena razlika [95 % IZ]	-270 [-303; -236] ^b	

PYE = bolnik-leto izpostavljenosti (patient years of exposure)

* Povprečje najmanjših kvadratov (LS, least squares)

^a Z nadzorovano multipliciteto. Meja neinferiornosti je 0,3 odstotne točke.

^b Z nadzorovano multipliciteto.

^c Brez nadzorovane multiplicitete.

^d 2,21 % ustreza približno 31 minutam več časa znotraj območja na dan.

^e Skupni tedenski odmerek insulina pri primerjalnem zdravljenju je vključeval bolusni in bazalni insulin.

Srčnožilni izidi v programu preskušanj SUSTAIN (semaglutid)

Z insulinom ikodek/semaglutidom niso izvedli nobenih kliničnih preskušanj srčno-žilnih izidov. Učinek semaglutida (kot samostojne učinkovine kombinacije insulin ikodek/semaglutid) na srčno-žilne dogodke pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 z že prisotno srčno-žilno boleznijo ali srčno-žilnim tveganjem so ocenili v preskušanju SUSTAIN 6 (preskušanje srčno-žilnih izidov s subkutanim injiciranjem semaglutida enkrat tedensko).

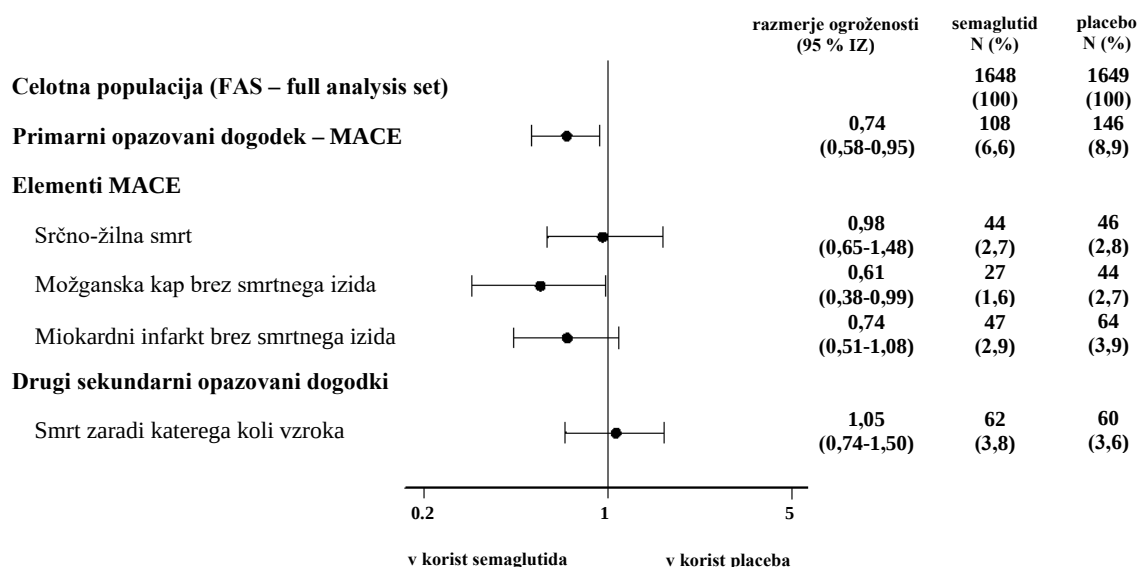
Preskušanje SUSTAIN 6 je bilo 104-tedensko, s placebom nadzorovano, dvojno slepo preskušanje, ki je vključevalo 3297 bolnikov s sladkorno boleznijo tipa 2 z velikim srčno-žilnim tveganjem. Te bolnike so poleg standardnega režima zdravljenja randomizirali na subkutani semaglutid 0,5 mg enkrat na teden, subkutani semaglutid 1 mg enkrat na teden ali ustrezen placebo in jih nato spremljali 2 leti.

Preučevana populacija je bila po starosti porazdeljena na naslednji način: 1598

(48,5 %) bolnikov ≥ 65 let, 321 (9,7 %) bolnikov ≥ 75 let in 20 (0,6 %) bolnikov ≥ 85 let.

2358 bolnikov je imelo normalno delovanje ledvic ali blago okvaro ledvic, 832 zmerno okvaro ledvic in 107 hudo okvaro ali končno odpoved ledvic. 61 % preučevanih bolnikov je bilo moških, povprečna starost je bila 65 let, povprečni ITM pa 33 kg/m². Povprečno trajanje sladkorne bolezni je bilo 13,9 leta.

Primarni opazovani dogodek je bil čas od randomizacije do prvega pojava katerega od pomembnih srčno-žilnih neželenih dogodkov (MACE - Major Adverse Cardiovascular Events): srčno-žilne smrti, miokardnega infarkta brez smrtnega izida ali možganske kapi brez smrtnega izida (slika 4).



Slika 4 Drevesni diagram: analiza časa do prvega pojava sestavljenega izida po posameznih elementih MACE in do pojava smrti zaradi katerega koli vzroka (SUSTAIN 6)

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od zahteve za predložitev rezultatov preskušanj z insulinom ikodek/semaglutidom za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Imunogenost

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je zdravljenje z insulinom ikodek/semaglutidom povzročilo nastanek protiteles proti zdravilu (ADA – anti-drug antibodies), tako proti subkutanemu insulinu ikodek kot proti semaglutidu. Pri bolnikih, ki se predhodno niso zdravili z insulinom, jih je 68,2 % razvilo protitelesa proti insulinu ikodek (preskušanje COMBINE 2), pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z insulinom, pa je protitelesa proti insulinu ikodek razvilo 72,5 % bolnikov (COMBINE 1). Večina bolnikov s protitelesi proti insulinu ikodek je prav tako imela navzkrižno reakcijo s humanim insulinom. Titri ADA so zgodaj dosegli najvišje vrednosti (po 6–10 tednih zdravljenja) in se nato zmanjšali.

Zdi se, da protitelesa proti insulinu ikodek niso povezana s povečanim tveganjem za reakcije na mestu injiciranja, preobčutljivost ali hipoglikemične epizode. Zaradi omejenega števila primerov ni bilo mogoče sklepati o korelaciji med spremembo titra protiteles glede na izhodišče in parametri učinkovitosti. Vendar pa ugotovitve glede imunogenosti v 26. tednu iz kliničnega razvojnega programa za insulin ikodek niso pokazale nobene povezave med spremembo titra protiteles proti insulinu ikodek in parametri učinkovitosti.

Razvoj protiteles proti semaglutidu se je pri zdravljenju z insulinom ikodek/semaglutidom pojavil redko, saj je le 1,4 % bolnikov razvilo protitelesa proti semaglutidu, kar je bilo večinoma prehodne narave. Število primerov je bilo premajhno, da bi lahko ustrezno ocenili povezave s parametri učinkovitosti in varnosti. V kliničnem razvojnem programu za subkutani semaglutid ni bil ugotovljen noben vpliv na izpostavljenost semaglutidu, HbA_{1c} ali varnostni profil semaglutida. Očitne povezave z neželenimi učinki, povezanimi z imunogenostjo, ni bilo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V nadaljevanju so navedene farmakokinetične lastnosti kombinacije insulin ikodek/semaglutid, razen če je navedeno, da so predstavljeni podatki vezani na uporabo insulina ikodek ali semaglutida kot samostojnih učinkovin.

Farmakokinetični profil insulina ikodek/semaglutida je enakomeren pri odmerjanju enkrat na teden, klinična koncentracija insulina ikodek in semaglutida v stanju dinamičnega ravnovesja pa je dosežena po 3–4 tednih tedenskega odmerjanja.

Protitelesa proti zdravilu nimajo klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko semaglutida ali insulina ikodek.

Absorpcija

V kliničnih farmakoloških študijah vpliva na skupno izpostavljenost (relativno biološko uporabnost) insulinu ikodek in semaglutidu niso ugotovili klinično pomembne razlike, če sta bila insulin ikodek/semaglutid uporabljena kot kombinacija ali kot samostojni učinkovini.

Pri ocenjevanju največje koncentracije in časa do največje koncentracije insulina ikodek niso opazili klinično pomembnih razlik, če sta bila insulin ikodek/semaglutid uporabljena kot kombinacija ali če je bil insulin ikodek uporabljen kot samostojna učinkovina.

Za semaglutid je bila najvišja koncentracija višja (do 2-krat po enkratnem odmerku in ocenjena na 1,5-kratno v stanju dinamičnega ravnovesja), čas do največje koncentracije pa je bil krajši po dajanju kombinacije insulin ikodek/semaglutid v primerjavi z uporabo semaglutida kot samostojne učinkovine.

Porazdelitev

Insulin ikodek in semaglutid sta močno vezana na plazemske beljakovine (oba > 99 %).

Biotransformacija

Razgradnja insulina ikodek je podobna razgradnji humanega insulina. Vsi nastali presnovki so neaktivni.

Semaglutid se obsežno presnovi s proteolitičnim razcepom peptidne strukture in nadaljnjo beta-oksidacijo stranske maščobnokislinske verige. Domneva se, da je v presnovo semaglutida vključen encim nevtralna endopeptidaza.

Izločanje

Insulin ikodek in semaglutid imata razpolovno dobo izločanja približno 1 teden po subkutanem dajanju.

V kliničnem preskušanju enkratnega subkutanega odmerka radioaktivno označenega semaglutida so ugotovili, da sta primarni poti izločanja semaglutidu podobnih spojin urin in blato; približno 2/3 teh spojin sta se izločili prek urina in približno 1/3 v blatu. Približno 3-odstotni delež odmerka se je izločil z urinom kot nespremenjeni semaglutid. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je bil očistek semaglutida približno 0,05 l/h. Ker je eliminacijski razpolovni čas približno 1 teden, je semaglutid v obtoku prisoten še približno 5 tednov po zadnjem odmerku.

Linearnost/nelinearnost

Izpostavljenost insulinu ikodek se povečuje sorazmerno z odmerkom insulina ikodek/semaglutida v razponu preučevanega odmerka (40–350 enot). Izpostavljenost semaglutidu se povečuje približno sorazmerno z odmerkom insulina ikodek/semaglutida v obsegu preučevanega odmerka (0,1–1 mg).

Posebne skupine bolnikov

Starost, spol in etnično poreklo

Starost (22–87 let), spol, rasa (bela, črna ali afroameriška, kitajska, japonska in druge azijske) in etnična pripadnost (hispanška ali latino, nehispanška ali nelatino) niso klinično pomembno vplivali na farmakokinetiko insulina ikodek/semaglutida na podlagi rezultatov analize populacijske farmakokinetike.

Okvara ledvic

Na splošno se farmakokinetične lastnosti insulina ikodek in semaglutida, ocenjene na podlagi analize populacijske farmakokinetike, po dajanju kombinacije insulina ikodek/semaglutida ohranijo in ni klinično pomembne razlike med udeleženci z normalnim delovanjem ledvic in bolniki z okvaro ledvic, vendar so izkušnje pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic omejene.

Insulin ikodek

Pri bolnikih z okvaro ledvic se farmakokinetika insulina ikodek ne razlikuje od farmakokinetike pri zdravih udeležencih.

Semaglutid

Okvara ledvic ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko semaglutida.

To je bilo dokazano z enkratnim odmerkom 0,5 mg subkutanega semaglutida pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic (blaga, zmerna, huda ali bolniki na dializi) v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem ledvic. Prav tako je bilo to dokazano pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in okvaro ledvic na podlagi podatkov kliničnih preskušanj faze 3a, toda izkušnje pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic je malo.

Okvara jeter

Insulin ikodek

Pri bolnikih z okvaro jeter se farmakokinetika insulina ikodek ne razlikuje od farmakokinetike pri zdravih osebah.

Semaglutid

Okvara jeter ni vplivala na izpostavljenost semaglutidu. Farmakokinetiko semaglutida so pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter (blaga, zmerna, huda) v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter ocenili v preskušanju z enkratnim odmerkom 0,5 mg subkutanega semaglutida.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki o insulinu ikodek/semaglutidu na osnovi študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih ne predstavljajo posebnega varnostnega tveganja za ljudi.

Insulin ikodek

Predklinični podatki o insulinu ikodek kot samostojni učinkovini zdravila na osnovi študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in škodljivega vpliva na razmnoževanje ne kažejo posebnega tveganja za ljudi. Razmerje med mitogeno in presnovno močjo je pri insulinu ikodek podobno kot pri humanem insulinu.

Semaglutid

Predklinični podatki o semaglutidu kot samostojni učinkovini zdravila na osnovi študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za ljudi.

Tumorji parafolikularnih celic ščitnice, ki niso bili smrtni in so jih opažali pri glodalcih, so učinek skupine agonistov receptorjev GLP-1. V 2-letnih študijah kancerogenosti pri podganah in miših je semaglutid ob klinično pomembni izpostavljenosti povzročil tumorje parafolikularnih celic ščitnice. Drugih tumorjev, povezanih z zdravljenjem s tem zdravilom, niso opazili. Tumorje parafolikularnih celic pri glodalcih povzroča negenotoksičen, specifičen mehanizem preko receptorjev GLP-1, za katerega so glodalci posebno občutljivi. Pomen tega za človeka je domnevno majhen, a ga ni mogoče povsem izključiti.

V študijah plodnosti pri podganah semaglutid ni vplival na sposobnost za parjenje ali plodnost podganjih samcev. Pri podganjih samicah so opažali podaljšanje estrusnega ciklusa in majhno zmanjšanje števila rumenih telescev (ovulacij) ob odmerkih, ki so bili povezani z zmanjšanjem telesne mase samic.

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah je bil semaglutid embriotoksičen ob izpostavljenostih, manjših od klinično pomembnih. Semaglutid je povzročil izrazito zmanjšanje telesne mase samic ter zmanjšanje preživetja in rasti zarodkov. Pri plodovih so opazili večje skeletne in visceralne malformacije, vključno z učinki na dolge kosti, rebra, vretenca, rep, žile in možganske prekate. Proučevanje mehanizma je pokazalo, da embriotoksičnost vključuje preko receptorjev GLP-1 posredovano okvaro oskrbe zarodka s hranili preko podganje rumenjake vrečke. Zaradi razlik v anatomiji in funkciji rumenjake vrečke med živalskimi vrstami in zaradi odsotnosti izraženosti receptorjev GLP-1 v rumenjaki vrečki ne-človeških primatov, velja, da ta mehanizem za človeka verjetno ni pomemben. Neposrednega učinka semaglutida na plod kljub temu ni mogoče izključiti.

V študijah razvojne toksičnosti pri kuncih in opicah *cynomolgus* so ob klinično pomembnih izpostavljenostih opazili pogostejšo prekinitev brejosti in rahlo večjo pojavnost nepravilnosti pri plodovih. Ti izsledki so sovpadali z izrazitim zmanjšanjem telesne mase samic do 16 %. Ali so bili ti učinki povezani z zmanjšanim uživanjem hrane pri samicah, kar je neposreden učinek GLP-1, ni znano.

Postnatalno rast in razvoj so ocenili pri opicah *cynomolgus*. Mladiči so bili ob rojstvu nekoliko manjši, vendar so si med obdobjem dojenja opomogli.

Pri mladih podganah je semaglutid pri samcih in samicah povzročil zapoznelo spolno dozorevanje. Ta upočasnitev ni vplivala na plodnost in sposobnost razmnoževanja ne pri samcih ne pri samicah; prav tako ni vplivala na sposobnost samic za ohranitev brejosti.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

cinkov acetat
glicerol (E422)
fenol
metakrezol
natrijev klorid
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) (E524)
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) (E507)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila se ne sme mešati z drugimi zdravili.

Zdravila Kyinsu se ne sme dodajati infuzijskim tekočinam.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Rok uporabnosti po prvem odprtju napolnjenega injekcijskega peresnika

Po prvem odprtju ali ko se uporablja kot rezerva, se lahko zdravilo shranjuje največ:

- 6 tednov (zdravilo Kyinsu (700 enot + 2 mg)/ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (0,43 ml)).
- 8 tednov (zdravilo Kyinsu (700 enot + 2 mg)/ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku (1,5 ml in 1 ml)).

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Lahko shranjujete v hladilniku (2 °C – 8 °C).
Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pred prvim odprtjem

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzujte. Ne shranjujte v bližini zamrzovalnega razdelka.
Napolnjen injekcijski peresnik shranjujte pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvem odprtju ali ko ga imate pri sebi kot rezervo

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

0,43 ml, 1 ml ali 1,5 ml raztopine v vložku (steklo tipa I) z batom (klorobutil) in laminirano gumijasto plastjo (bromobutil) v večodmernem napolnjenem injekcijskem peresniku za enkratno uporabo iz polipropilena, polioksimetilena, polikarbonat-akrilonitril butadienstirena in akrilonitril butadienstirena.

Napolnjen injekcijski peresnik je zasnovan za uporabo z iglami za enkratno uporabo debeline 30G, 31G in 32G ter dolžine do 8 mm.

Ohišje injekcijskega peresnika je zelene barve z nalepko roza barve, na kateri je modro polje z navedbo jakosti. Zunanja ovojnina je roza barve, jakost peresnika pa je označena v polju modre barve.

Velikosti pakiranja

Napolnjen injekcijski peresnik Kyinsu, ki vsebuje 300 enot insulina ikodek in 0,86 mg semaglutida v 0,43 ml raztopine

- 1 napolnjen injekcijski peresnik brez igel.
- 1 napolnjen injekcijski peresnik in 6 igel NovoFine Plus za enkratno uporabo.

Napolnjen injekcijski peresnik Kyinsu, ki vsebuje 700 enot insulina ikodek in 2 mg semaglutida v 1 ml raztopine

- 1 napolnjen injekcijski peresnik brez igel.
- 1 napolnjen injekcijski peresnik in 9 igel NovoFine Plus za enkratno uporabo.

Napolnjen injekcijski peresnik Kyinsu, ki vsebuje 1050 enot insulina ikodek in 3 mg semaglutida v 1,5 ml raztopine

- 1 napolnjen injekcijski peresnik brez igel.
- 1 napolnjen injekcijski peresnik in 9 igel NovoFine Plus za enkratno uporabo.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

To zdravilo je namenjeno uporabi pri enem samem bolniku.

Zdravila Kyinsu se ne sme uporabiti, če raztopina ni bistra in brezbarvna ali skoraj brezbarvna.

Zdravila Kyinsu, ki je bilo zamrznjeno, se ne sme uporabiti.

Za vsako injiciranje je treba vedno uporabiti novo iglo.

Igel se ne sme uporabiti večkrat. Igle je treba zavreči takoj po uporabi.

Če se igla zamaši, mora bolnik upoštevati napotke, ki so opisani na koncu navodila za uporabo injekcijskega peresnika.

Za natančna navodila za uporabo glejte končni del navodila za uporabo.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<https://www.ema.europa.eu/en>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKIH UČINKOVIN IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca bioloških učinkovin

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

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

- **Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo pred prihodom zdravila na trg zagotovil izobraževalno gradivo, namenjeno vsem bolnikom, ki se bodo zdravili z zdravilom Kyinsu. Namen izobraževalnega gradiva je povečati ozaveščenost in opisati ključne korake pri uporabi, da bi pri odraslih bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 čim bolj zmanjšali tveganje za napake pri uporabi zdravila zaradi nenamerne zamenjave in ob prehodu z drugega injekcijskega zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni na enkrat tedensko odmerjanje zdravila Kyinsu.

Izobraževalno gradivo vsebuje informacije in navodila o naslednjih ključnih elementih:

Napake pri zdravljenju ob prehodu z drugega injekcijskega zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni:

- Navodila o tem, da se prilagoditev odmerka zdravila Kyinsu razlikuje od drugih injekcijskih zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni.
- Navodila o tem, da je treba strogo upoštevati tedenski režim odmerjanja, kot ga predpiše zdravstveni delavec.
- Navodila o tem, da je treba pred injiciranjem tedenskega odmerka preveriti, koliko odmernih korakov je izbranih za injiciranje.
- Navodilo, da je treba za nastavitev odmerka vedno uporabiti števec odmerka in kazalnik odmerka. Za nastavitev odmerka se ne sme šteti klikov peresnika.

Napake pri zdravljenju zaradi nenamerne zamenjave zdravil:

- Navodilo, da je treba pred vsakim injiciranjem vedno preveriti nalepko na injekcijskem peresniku, da se zdravila Kyinsu pomotoma ne zamenja z drugimi injekcijskimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni.

Imetnik dovoljenja za promet bo končno vsebino izobraževalnega gradiva in načrt razdeljevanja pred začetkom razdeljevanja izobraževalnega gradiva v državi članici uskladi v dogovoru s pristojnim nacionalnim organom v vsaki državi članici.

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Kyinsu (700 enot + 2 mg)/ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
insulin ikodek/semaglutid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml raztopine vsebuje 700 enot insulina ikodek in 2 mg semaglutida.

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 300 enot insulina ikodek in 0,86 mg semaglutida v 0,43 ml raztopine.

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 700 enot insulina ikodek in 2 mg semaglutida v 1 ml raztopine.

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 1050 enot insulina ikodek in 3 mg semaglutida v 1,5 ml raztopine.

10 odmernih korakov vsebuje 10 enot insulina ikodek in 0,029 mg semaglutida.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Cinkov acetat, glicerol, fenol, metakrezol, natrijev klorid, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), klorovodikova kislina (za uravnavanje pH), voda za injicije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje
FlexTouch

1x 0,43-ml napolnjen injekcijski peresnik

1x 0,43-ml napolnjen injekcijski peresnik s 6 iglami za enkratno uporabo

1x 1-ml napolnjen injekcijski peresnik

1x 1-ml napolnjen injekcijski peresnik z 9 iglami za enkratno uporabo

1x 1,5-ml napolnjen injekcijski peresnik

1x 1,5-ml napolnjen injekcijski peresnik z 9 iglami za enkratno uporabo

5. POSTOPEK IN POT UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
subkutana uporaba

enkrat na teden

Injekcijski peresnik prikazuje odmerne korake.
En interval ustreza 10 odmernim korakom.

odprite tukaj

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Uporabite samo bistro, brezbarvno ali skoraj brezbarvno raztopino.
Izključno za uporabo pri enem samem bolniku.
Za vsako injiciranje uporabite novo iglo.
Igle niso priložene.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP/

Po prvem odprtju: porabite v 6 tednih. (napolnjen 0,43-ml injekcijski peresnik)

Po prvem odprtju: porabite v 8 tednih. (napolnjen 1-ml in 1,5-ml injekcijski peresnik)

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).
Ne zamrzujte.

Po prvem odprtju:

Shranjujte pri temperaturi, nižji od 30 °C.

Lahko se shranjuje v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Injekcijski peresnik naj bo pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Iglo po vsakem injiciranju varno zavržite.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/25/1992/001 1 napolnjen 0,43-ml injekcijski peresnik brez igel
EU/1/25/1992/002 1 napolnjen 0,43-ml injekcijski peresnik s 6 iglami za enkratno uporabo
EU/1/25/1992/003 1 napolnjen 1-ml injekcijski peresnik brez igel
EU/1/25/1992/004 1 napolnjen 1-ml injekcijski peresnik z 9 iglami za enkratno uporabo
EU/1/25/1992/005 1 napolnjen 1,5-ml injekcijski peresnik brez igel
EU/1/25/1992/006 1 napolnjen 1,5-ml injekcijski peresnik z 9 iglami za enkratno uporabo

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

kyinsu

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT UPORABE

Kyinsu (700 enot + 2 mg)/ml raztopina za injiciranje
insulin ikodek/semaglutid
FlexTouch
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

subkutana uporaba
enkrat na teden

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Kyinsu (700 enot + 2 mg)/ml raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku insulin ikodek/semaglutid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kyinsu in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Kyinsu
3. Kako uporabljati zdravilo Kyinsu
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kyinsu
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kyinsu in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Kyinsu je zdravilo za zdravljenje sladkorne bolezni, ki vsebuje dve učinkovini:

- insulin ikodek: nadomestni insulin, ki deluje na enak način kot naravno proizvedeni insulin, vendar deluje dlje časa. Pomaga nadzorovati količino krvnega sladkorja v telesu.
- semaglutid: učinkovina, ki v vašem telesu deluje kot hormon GLP-1; zmanjša raven sladkorja v krvi, ko je ta previsoka.

Zdravilo Kyinsu se uporablja za uravnavanje visokih ravni sladkorja v krvi pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2, pri katerih bolezen ni zadostno nadzorovana z bazalnim insulinom ali agonistom receptorja glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1). Zdravilo Kyinsu se uporablja skupaj z dieto, telesno vadbo in peroralnimi zdravili za zdravljenje sladkorne bolezni.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Kyinsu

Ne uporabljajte zdravila Kyinsu

- če ste alergični na insulin ikodek, semaglutid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Kyinsu se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če:

- imate sladkorno bolezen tipa 1 – bolezen, kjer vaše telo ne proizvaja dovolj insulina;
- imate diabetično ketoacidozo – zaplet sladkorne bolezni, ki povzroča odvečno kislino v krvi;
- imate nizek krvni sladkor. To se lahko zgodi, če je vaš odmerek zdravila Kyinsu prevelik, če izpustite obrok ali po kakršni koli nenačrtovani in naporni telesni vadbi. Upoštevajte nasvete v poglavju »Prenizek krvni sladkor (hipoglikemija)« na koncu tega navodila;
- imate visok krvni sladkor. Upoštevajte nasvete v poglavju »Previsok krvni sladkor (hiperglikemija)« na koncu tega navodila;
- imate hudo srčno popuščanje;
- jemljete pioglitazon. Pri sočasni uporabi pioglitazona in insulina je potrebna posebna previdnost – glejte odstavek »Druga zdravila in zdravilo Kyinsu« v nadaljevanju;
- imate težave z očmi. Zaradi nenadnega izboljšanja urejenosti krvnega sladkorja lahko pride do prehodnega poslabšanja diabetične retinopatije. Ta bolezen oči lahko povzroči izgubo vida in slepoto pri ljudeh s sladkorno boleznijo. V primeru težav z vidom se posvetujte z zdravnikom.

Poskrbite, da boste uporabili pravo zdravilo. Pred vsakim injiciranjem vedno preverite nalepko na injekcijskem peresniku, da zdravila Kyinsu ne zamenjate z drugimi zdravili. Uporabniki, ki so slepi ali slabovidni, se morajo za pomoč obrniti na osebo, ki dobro vidi in je usposobljena za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika.

Med zdravljenjem z zdravilom Kyinsu se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro, če imate:

- hude in dolgotrajne bolečine v predelu trebuha. To je lahko znak vnetja trebušne slinavke (akutni pankreatitis);
- izgubo tekočin iz telesa (dehidracija), npr. v primeru bruhanja in driske. Pomembno je, da pijete veliko tekočine, zlasti v prvih tednih zdravljenja z zdravilom Kyinsu. To je še posebej pomembno, če imate težave z ledvicami;
- kožne spremembe na mestu injiciranja. Mesto injiciranja redno menjavajte, da pomagata preprečiti spremembe v podkožnem maščobnem tkivu. Takšne spremembe vključujejo zadebelitev ali skrčenje kože ali podkožne zatrdline. Zdravilo Kyinsu morda ne bo delovalo ustrezno, če ga injicirate v predel s podkožnimi zatrdlinami (glejte poglavje 3 »Kako uporabljati zdravilo Kyinsu«). Če trenutno injicirate v takšne predele, o tem obvestite zdravnika, preden začnete injicirati v drug predel. Zdravnik vam bo morda svetoval, da natančneje preverjate krvni sladkor in prilagodite odmerek zdravila Kyinsu ali drugega zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni.

Prehod z drugih injekcijskih zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni

Ob prehodu z dnevne injekcijske terapije za zdravljenje sladkorne bolezni ali z drugih tedenskih injekcijskih zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni na enkrat tedensko odmerjanje zdravila Kyinsu je pomembno, da vedno preverite, da boste injicirali predpisani odmerek zdravila. Vedno upoštevajte priporočilo svojega zdravnika o tem, koliko zdravila morate injicirati (glejte poglavje 3). Če niste prepričani, kako uporabljati zdravilo Kyinsu, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Hrana ali tekočina, ki pride v pljuča med anestezijo

Nekateri bolniki, ki so jemali zdravila, kot je semaglutid (ena od učinkovin v zdravilu Kyinsu), so imeli med splošno anestezijo ali globoko sedacijo težave s prehajanjem hrane ali tekočine iz želodca v pljuča. Pred posegom, za katerega je potrebna splošna anestezija ali globoka sedacija, svojemu zdravstvenemu delavcu povejte, da jemljete zdravilo Kyinsu.

Protitelesa proti zdravilu Kyinsu

Zdravljenje z zdravilom Kyinsu lahko povzroči, da začne telo proizvajati protitelesa proti insulinu ali hormonu GLP-1. V zelo redkih primerih se lahko zgodi, da boste zaradi tega morda morali spremeniti odmerek zdravila Kyinsu.

Otroci in mladostniki

Tega zdravila ne dajajte otrokom in mladostnikom, mlajšim od 18 let. Ni izkušenj z uporabo zdravila Kyinsu v tej starostni skupini.

Druga zdravila in zdravilo Kyinsu

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo. Nekatera zdravila vplivajo na koncentracijo krvnega sladkorja, kar pomeni, da bo morda potrebna sprememba odmerka zdravila Kyinsu.

Če se zdravite z **bazalnim insulinom ali agonistom receptorjev GLP-1**, se z zdravnikom posvetujte o tem, kdaj morate pred začetkom jemanja zdravila Kyinsu prekiniti zdravljenje z bazalnim insulinom in agonistom receptorjev GLP-1.

Spodaj so naštetja najpogostejša zdravila, ki lahko vplivajo na zdravljenje z zdravilom Kyinsu.

Morda boste morali znižati odmerek zdravila Kyinsu, če jemljete:

- druga zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (zaužitje ali injiciranje);
- sulfonamide – za zdravljenje bakterijskih okužb;
- anabolne steroide, kot je testosteron;
- zaviralce adrenergičnih receptorjev beta – za visok krvni tlak, bolezni srca ali druge bolezni. Zaradi teh zdravil bo morda težje prepoznati opozorilne znake prenizke koncentracije krvnega sladkorja (glejte informacije v okencu na koncu tega navodila, razdelek »Opozorilni znaki prenizkega krvnega sladkorja«);
- acetilsalicilno kislino (in druge salicilate) za zdravljenje bolečine in rahlo zvišane telesne temperature;
- zaviralce monoaminooksidaze za zdravljenje depresije ali Parkinsonove bolezni;
- zaviralce angiotenzinske konvertaze za zdravljenje določenih bolezni srca ali visokega krvnega tlaka.

Ta zdravila lahko povzročijo znižanje koncentracije krvnega sladkorja (hipoglikemijo), če jih uporabljate v kombinaciji z zdravilom Kyinsu.

Morda boste potrebovali večji odmerek zdravila Kyinsu, če jemljete:

- danazol – zdravilo, ki vpliva na ovulacijo;
- peroralne kontraceptive;
- ščitnične hormone zaradi težav s ščitnico;
- rastni hormon – uporablja se pri pomanjkanju ravnega hormona;
- glukokortikoide (kot je kortizon) - za zdravljenje vnetja;
- simpatikomimetike, kot so epinefrin (adrenalin), salbutamol ali terbutalin, za zdravljenje astme;
- tiazide za zdravljenje visokega krvnega tlaka ali prekomernega zadrževanja vode v telesu (zastajanje vode).

Ta zdravila lahko povzročijo zvišanje koncentracije krvnega sladkorja (hiperglikemijo), če jih uporabljate v kombinaciji z zdravilom Kyinsu.

Varfarin in druga podobna peroralna **zdravila proti strjevanju krvi**. Morda boste potrebovali pogoste krvne preiskave, da preverite, kako hitro se vaša kri strjuje.

Oktreotid in lanreotid za zdravljenje akromegalije, redke bolezni, pri kateri nastaja preveč ravnega hormona. Lahko povečata ali zmanjšata raven sladkorja v krvi.

Pioglitazon – zdravilo za peroralno zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Pri nekaterih bolnikih z dolgotrajno sladkorno boleznijo tipa 2 in boleznijo srca ali predhodno možgansko kapjo je prišlo do razvoja srčnega popuščanja, ko so se zdravili s pioglitazonom in z insulinom. V primeru pojava znakov srčnega popuščanja, kot so oteženo dihanje, utrujenost, zastajanje tekočine, povečanje telesne mase in otekanje gležnjev, takoj obvestite svojega zdravnika.

Zdravilo Kyinsu skupaj z alkoholom

Če pijete alkohol, se lahko raven sladkorja v krvi zviša ali zniža. Če pijete alkohol, morate preverjati raven sladkorja v krvi pogosteje kot običajno.

Nosečnost in dojenje

Tega zdravila ne smete uporabljati med nosečnostjo, ker ni znano, ali vpliva na nerojenega otroka. Zato je priporočljivo, da med uporabo tega zdravila uporabljate učinkovito kontracepcijo. Če želite zanositi, se s svojim zdravnikom pogovorite o tem, kako spremeniti zdravljenje, saj morate prenehati uporabljati to zdravilo vsaj 2 meseca pred zanositvijo.

Ni znano, ali se to zdravilo izloča v materino mleko, zato tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Zato uporaba zdravila Kyinsu med dojenjem ni priporočljiva. Zdravnik se bo odločil, ali morate prekiniti zdravljenje s tem zdravilom ali dojenje.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi imelo zdravilo Kyinsu vpliv na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev, vendar pa spreminja raven sladkorja v krvi. Če imate prenizek ali previsok krvni sladkor, lahko to vpliva na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Prav tako lahko zmanjša vašo sposobnost koncentracije ali reagiranja, kar lahko predstavlja nevarnost za vas ali druge. Posvetujte se z zdravnikom ali medicinsko sestro, če:

- imate pogosto nizek krvni sladkor;
- težko prepoznate znake nizkega krvnega sladkorja.

Zdravilo Kyinsu vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

3. Kako uporabljati zdravilo Kyinsu

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Zdravilo Kyinsu se uporablja **enkrat na teden**.

- Zdravilo Kyinsu injicirajte na isti dan v tednu. Da bi si pomagali zapomniti, da morate to zdravilo injicirati samo enkrat na teden, je priporočljivo, da si izbrani dan injiciranja zabeležite v koledar.
- Zdravilo lahko uporabite kadarkoli v dnevu.

Koliko zdravila injicirati

Skupaj z zdravnikom se boste odločili:

- koliko zdravila Kyinsu boste potrebovali vsak teden,
- kdaj morate preverjati koncentracijo krvnega sladkorja,
- kdaj morate spremeniti odmerek – zdravnik vam lahko spremeni odmerek glede na raven sladkorja v krvi,
- ali je treba vaše zdravljenje prilagoditi zaradi uporabe drugih zdravil.

Največji priporočeni tedenski odmerek je 350 odmernih korakov.

Uporaba zdravila Kyinsu

Zdravilo Kyinsu je napolnjen injekcijski peresnik z gumbom za nastavitev odmerka.

- Zdravilo Kyinsu se injicira pod kožo (subkutano injiciranje). Zdravila ne injicirajte v veno ali mišico.
 - Najprimernejša mesta za injiciranje zdravila so sprednji del stegen, nadlakti ali trebuh.
 - Vsakič zamenjajte mesto injiciranja, da zmanjšate tveganje za nastanek zatrdlin in ugreznjenosti kože (glejte poglavji 2 in 4).
 - Za vsako injiciranje vedno uporabite novo iglo. Večkratna uporaba igel poveča tveganje za zamašitev igle in posledično nenatančno odmerjanje. Iglo po vsakem injiciranju varno zavrzite.
 - Da bi se izognili napakam pri odmerjanju in morebitnemu prevelikemu odmerjanju, ne uporabite injekcijske brizge, da bi z njo izvlekli raztopino iz injekcijskega peresnika.
- Zdravilo Kyinsu se odmerja v »odmernih korakih«. Števec odmerka na injekcijskem peresniku prikazuje število odmernih korakov.
- Z napolnjenimi injekcijskimi peresniki Kyinsu lahko injicirate naslednje odmerke:
 - napolnjen 0,43-ml injekcijski peresnik omogoča pri posameznem injiciranju odmerjanje od 10 do 300 odmernih korakov, v intervalih po 10 odmernih korakov.
 - napolnjen 1-ml injekcijski peresnik omogoča pri posameznem injiciranju odmerjanje od 10 do 350 odmernih korakov, v intervalih po 10 odmernih korakov.
 - napolnjen 1,5-ml injekcijski peresnik omogoča pri posameznem injiciranju odmerjanje od 10 do 350 odmernih korakov, v intervalih po 10 odmernih korakov.
- 10 odmernih korakov vsebuje 10 enot insulina ikodek in 0,029 mg semaglutida.

Pred vsakim injiciranjem zdravila vedno preverite nalepko na injekcijskem peresniku, da se prepričate, da uporabljate pravi injekcijski peresnik.

Če ste slepi ali slabovidni in ne morete odčitati števca odmerka na injekcijskem peresniku, tega injekcijskega peresnika ne uporabljajte brez pomoči. Pomaga naj vam oseba, ki dobro vidi in je usposobljena za uporabo napolnjenega injekcijskega peresnika.

Pred prvo uporabo zdravila Kyinsu vam bosta zdravnik ali medicinska sestra pokazala, kako injicirati zdravilo.

Natančno preberite »Navodila za uporabo« v nadaljevanju tega navodila in injekcijski peresnik uporabljajte v skladu s temi navodili.

Ne uporabljajte zdravila Kyinsu

- v infuzijskih črpalkah za insulin,
- če je napolnjen injekcijski peresnik poškodovan ali ni bil pravilno shranjen (glejte poglavje 5),
- če so prisotni vidni delci. Raztopina mora biti bistra in brezbarvna.

Če imate težave z ledvicami ali jetri

Morda boste morali pogosteje preverjati raven sladkorja v krvi. O spremembah odmerka se posvetujte z zdravnikom.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Kyinsu, kot bi smeli

Vaš krvni sladkor se lahko zniža ali čutite slabost (siljenje na bruhanje) oz. bruhate. Če se vam krvni sladkor zniža, glejte nasvete na koncu tega navodila, razdelek »Prenizek krvni sladkor (hipoglikemija)«.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Kyinsu

- Če je od dneva, ko bi si morali injicirati zdravilo Kyinsu, minilo 3 dni ali manj, zdravilo injicirajte takoj, ko se spomnite. Nato injicirajte naslednji odmerek na običajni dan injiciranja.
- Če je od dneva, ko bi si morali injicirati zdravilo Kyinsu, minilo več kot 3 dni, zdravilo injicirajte takoj, ko se spomnite. Naslednji odmerek zdravila Kyinsu si morate injicirati en teden

po tem, ko ste si injicirali pozabljeni odmerek. Če se želite vrniti na običajni dan injiciranja, lahko to storite v dogovoru z zdravnikom tako, da podaljšate čas med naslednjimi odmerki.

Ne injicirajte dvojnega odmerka, da bi nadomestili pozabljeni odmerek.

Če prenehate uporabljati zdravilo Kyinsu

Ne prenehajte uporabljati zdravila Kyinsu, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom. Če prenehate uporabljati zdravilo Kyinsu, lahko to vodi v povišan krvni sladkor (hiperglikemija) in ketoacidozo. Za nasvete glejte razdelek »Previsok krvni sladkor (hiperglikemija)« na koncu tega navodila.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

- **Nizek krvni sladkor (hipoglikemija)** – zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)
 - Pojav nizkega krvnega sladkorja je lahko zelo resno stanje.
 - Če se vam raven sladkorja v krvi preveč zniža, se lahko onesvestite.
 - Zelo nizka raven sladkorja v krvi lahko povzroči okvaro možganov in je lahko življenjsko nevarna.

Če imate znake nizkega krvnega sladkorja, poskusite takoj zvišati raven krvnega sladkorja (glejte nasvete v razdelku »Prenizek krvni sladkor (hipoglikemija)« na koncu tega navodila).
- **Poškodbe mrežnice (zapleti zaradi diabetične retinopatije), ki lahko povzročijo težave z vidom** – pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)
Obvestite svojega zdravnika, če se vam med zdravljenjem s tem zdravilom pojavijo težave z očmi, kot so spremembe vida.
- **Spremembe kože na mestu injiciranja (lipodistrofija, kožna amiloidoza)** – redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)
Če zdravilo injicirate prepogosto na istem mestu:
 - se koža lahko skrči ali zadebeli,
 - se lahko pojavijo podkožne zatrdline zaradi kopičenja proteina, imenovanega amiloid.

To zdravilo morda ne bo učinkovalo zelo dobro, če ga injicirate v predel z zatrdlino, skrčen ali zadebeljen predel. Pri vsakem injiciranju zamenjajte mesto injiciranja, da pomagate preprečiti tovrstne kožne spremembe.
- **Hude alergijske reakcije (anafilaktične reakcije)** – redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov)
Nemudoma morate poiskati zdravniško pomoč in takoj obvestiti zdravnika, če imate simptome, kot so težave z dihanjem, otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla, ki otežuje požiranje, ter hiter srčni utrip.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- slabost (siljenje na bruhanje)
- driska

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- preobčutljivostne reakcije, kot sta izpuščaj ali srbenje
- zmanjšan apetit
- glavobol
- omotica

- hiter srčni utrip
- bruhanje
- bolečine v trebuhu (abdominalne bolečine)
- napihnjenost (distenzija) trebuha
- zaprtje
- težave z želodcem (dispepsija)
- vnetje želodca (gastritis)
- refluks ali zgaga (»gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB)«)
- spahovanje
- vetrovi (napenjanje)
- utrujenost
- zvišanje koncentracije encimov trebušne slinavke

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- spremenjeno zaznavanje okusa hrane ali pijač (disgevizija)
- vnetje trebušne slinavke (akutni pankreatitis)
- zakasnelo praznjenje želodca
- žolčni kamni (holelitiaza)
- reakcije na mestu injiciranja
- otekanje, zlasti gležnjev in stopal, zaradi zastajanja tekočine (periferni edem)

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti)

- obstrukcija (zapora) črevesja
- otekanje obraza, ustnic, jezika in/ali grla s težavami pri požiranju (angioedem)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kyinsu

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki injekcijskega peresnika in škatli poleg oznake 'EXP'. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pred prvim odprtjem

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzujte. Ne shranjujte v bližini zamrzovalnega razdelka.

Injekcijski peresnik shranjujte pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po prvem odprtju ali ko ga imate pri sebi kot rezervo

Napolnjen injekcijski peresnik Kyinsu lahko hranite pri sobni temperaturi (pod 30 °C) ali v hladilniku (2 °C – 8 °C) do največ:

- 6 tednov (napolnjen 0,43-ml injekcijski peresnik)
ali
- 8 tednov (napolnjena 1-ml in 1,5-ml injekcijska peresnika).

Ne uporabite tega zdravila, če opazite, da raztopina ni bistra in brezbarvna ali skoraj brezbarvna.

Ne uporabite tega zdravila, če je bilo zamrznjeno.

Kadar injekcijskega peresnika ne uporabljate, naj bo vedno pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

To zdravilo je namenjeno izključno za uporabo pri enem samem bolniku.

Za vsako injiciranje je vedno treba uporabiti novo iglo.

Igel se ne sme uporabiti večkrat. Igle je treba zavreči takoj po uporabi.

Če se igla zamaši, morate upoštevati napotke, ki so opisani v navodilih za uporabo na koncu tega navodila.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kyinsu

- Učinkovini sta insulin ikodek in semaglutid. En ml raztopine vsebuje 700 enot insulina ikodek in 2 mg semaglutida.
 - Zdravilo Kyinsu (700 enot + 2 mg)/ml (0,43 ml) vsebuje 300 enot insulina ikodek in 0,86 mg semaglutida.
 - Zdravilo Kyinsu (700 enot + 2 mg)/ml (1 ml) vsebuje 700 enot insulina ikodek in 2 mg semaglutida.
 - Zdravilo Kyinsu (700 enot + 2 mg)/ml (1,5 ml) vsebuje 1050 enot insulina ikodek in 3 mg semaglutida.
- Druge sestavine zdravila so cinkov acetat, glicerol (E422), fenol, metakrezol, natrijev klorid, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) (E524), klorovodikova kislina (za uravnavanje pH) (E507) ter voda za injekcije (glejte poglavje 2 »Zdravilo Kyinsu vsebuje natrij«).

Izgled zdravila Kyinsu in vsebina pakiranja

Zdravilo Kyinsu je bistra, brezbarvna ali skoraj brezbarvna raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

Napolnjen injekcijski peresnik je zasnovan za uporabo z iglami za enkratno uporabo debeline 30G, 31G in 32G ter dolžine do 8 mm.

Zunanja ovojnina je roza barve, jakost zdravila pa je navedena v polju modre barve. Ohišje injekcijskega peresnika je zelene barve, z nalepko roza barve, na kateri je modro polje z navedbo jakosti.

Velikosti pakiranj

- Pakiranje po en 0,43-ml napolnjen injekcijski peresnik (brez igel).
- Pakiranje po en 0,43-ml napolnjen injekcijski peresnik (s 6 iglami NovoFine Plus za enkratno uporabo).
- Pakiranje po en 1-ml napolnjen injekcijski peresnik (brez igel).
- Pakiranje po en 1-ml napolnjen injekcijski peresnik (z 9 iglami NovoFine Plus za enkratno uporabo).
- Pakiranje po en 1,5-ml napolnjen injekcijski peresnik (brez igel).
- Pakiranje po en 1,5-ml napolnjen injekcijski peresnik (z 9 iglami NovoFine Plus za enkratno uporabo).

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Novo Nordisk A/S

Novo Alle 1

2880 Bagsvaerd

Danska

Navodilo je bilo nazadnje revidirano:**Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila

<https://www.ema.europa.eu>.

HIPOGLIKEMIJA IN HIPERGLIKEMIJA

Splošni učinki zaradi zdravljenja sladkorne bolezni

Prenizek krvni sladkor (hipoglikemija)

Do tega lahko pride, če:

- pijete alkohol,
- uporabite preveč zdravila Kyinsu,
- ste telesno bolj dejavni kot običajno,
- premalo jeste ali izpustite obrok.

Opozorilni znaki prenizkega krvnega sladkorja – lahko se pojavijo nenadoma:

- glavobol
- zvišan srčni utrip
- občutek slabosti ali hude lakote,
- hladni znoj ali hladna blede kože,
- kratkotrajne motnje vida,
- tresenje, živčnost ali zaskrbljenost,
- nenavadna utrujenost, oslabelost in zaspanost,
- nejasen govor, občutek zmedenosti, težave s koncentracijo.

Kaj narediti, če se vam je krvni sladkor preveč znižal:

- Zaužijte tablete glukoze ali kakšen drug prigrizek, ki vsebuje veliko sladkorja, na primer bonbone, piškote ali sadni sok (za vsak primer vedno nosite s seboj tablete glukoze ali prigrizek z veliko vsebnostjo sladkorja).
- Izmerite si krvni sladkor, če imate to možnost, in počivajte. Morda si boste morali izmeriti krvni sladkor več kot enkrat. To je zato, ker se izboljšanje krvnega sladkorja morda ne bo zgodilo takoj.
- Nato počakajte, da simptomi prenizkega krvnega sladkorja izginejo in se koncentracija vašega krvnega sladkorja stabilizira. Nato nadaljujte zdravljenje z insulinom kot običajno.

Kaj morajo narediti drugi, če se onesvestite

Vsem, s katerimi živite oz. se družite, povejte, da imate sladkorno bolezen. Povejte jim, kaj se lahko zgodi v primeru prenizkega krvnega sladkorja, vključno s tveganjem, da se onesvestite.

Povejte jim tudi, da morajo v primeru, da se onesvestite:

- vas položiti na bok,
- nemudoma poiskati zdravniško pomoč,
- **ne** smejo pa vam dajati hrane ali pijače, saj se lahko zadušite.

Iz nezvesti se boste morda zbudili hitreje, če boste prejeli glukagon. Aplicira vam ga lahko le oseba, ki ga zna ustrezno uporabljati.

- Če boste prejeli glukagon, boste morali zaužiti sladkor ali sladek prigrizek, takoj ko se zaveste.
- Če se na zdravljenje z glukagonom ne boste odzvali, bo potrebno zdravljenje v bolnišnici.

Nezdravljeno hudo znižanje koncentracije krvnega sladkorja lahko sčasoma povzroči začasno ali trajno okvaro možganov ali celo smrt.

Pogovorite se z zdravnikom, če:

- se vam je krvni sladkor tako znižal, da ste se onesvestili,
- ste prejeli glukagon,
- ste imeli v zadnjem času večkrat prenizek krvni sladkor.

Morda bo treba spremeniti odmere zdravila Kyinsu, prehrano ali telesno dejavnost.

Previsok krvni sladkor (hiperglikemija)

Do tega lahko pride, če:

- pijete alkohol,
- imate okužbo ali zvišano telesno temperaturo,
- niste uporabili dovolj zdravila Kyinsu,
- jeste več ali telovadite manj kot običajno,
- dlje časa uporabljate manj zdravila Kyinsu, kot ga potrebujete,
- pozabite uporabiti zdravilo Kyinsu ali prenehate uporabljati zdravilo Kyinsu, ne da bi se posvetovali z zdravnikom.

Opozorilni znaki previsokega krvnega sladkorja – običajno se pojavijo postopoma:

- žeja,
- pordela ali suha koža,
- izguba apetita,
- občutek zaspanosti ali utrujenosti,
- bolj pogosto odvajanje vode,
- suha usta ali sadni zadah (po acetonu),
- občutek slabosti ali slabost (siljenje na bruhanje ali bruhanje).

To so lahko znaki zelo resnega stanja, ki ga imenujemo ketoacidoza. Gre za kopičenje kisline v krvi, ker telo presnavlja maščobo namesto sladkorja. Če ga ne zdravite, lahko povzroči diabetično komo in navsezadnje smrt.

Kaj narediti, če se vam je krvni sladkor preveč zvišal:

- izmerite si krvni sladkor,
- določite ketone v urinu ali krvi,
- takoj poiščite zdravniško pomoč.

Navodila za uporabo

Preden začnete uporabljati napolnjen injekcijski peresnik Kyinsu in iglo, **vedno natančno preberite ta navodila** in se z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom pogovorite o pravilnem injiciranju zdravila Kyinsu.

Zdravilo Kyinsu je napolnjen injekcijski peresnik, ki vsebuje raztopino insulina ikodek in semaglutida za injiciranje **(700 enot + 2 mg)/ml**. Peresnik ni namenjen ponovnemu polnjenju.

Zdravilo Kyinsu se odmerja v **odmernih korakih**.

Vaš injekcijski peresnik omogoča odmerjanje v intervalih po 10 odmernih korakov.

Z enim injiciranjem lahko z napolnjenim injekcijskim peresnikom injicirate odmerke:

- od 10 odmernih korakov, kar ustreza 10 enotam insulina ikodek + 0,029 mg semaglutida
- do 350 odmernih korakov, kar ustreza 350 enotam insulina ikodek + 1 mg semaglutida

Odmerka ne preračunavajte. Število izbranih odmernih korakov ustreza številki, prikazani na števcu odmerka.

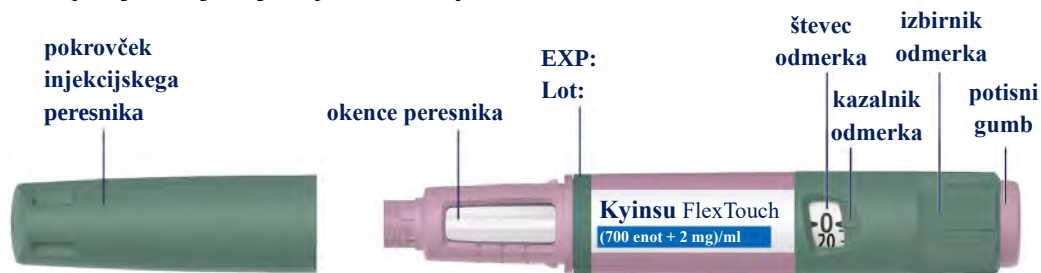
Vedno najprej preverite nalepko na napolnjenem injekcijskem peresniku, da se prepričate, da vsebuje zdravilo Kyinsu (700 enot + 2 mg)/ml.

Napolnjen injekcijski peresnik je zasnovan za uporabo z iglami za enkratno uporabo debeline 30G, 31G in 32G ter dolžine do 8 mm.

injiciranje enkrat na teden

Injekcijski peresnik Kyinsu

Opomba: Vaš injekcijski peresnik se lahko razlikuje od prikazanega na sliki. Ta navodila veljajo za vse napolnjene injekcijske peresnike Kyinsu.



Igle

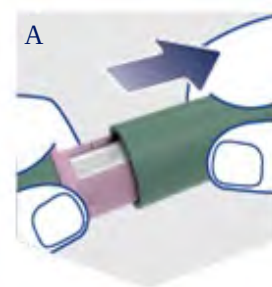
Za vsako injiciranje vedno uporabite novo iglo. Preverite pretok, kot je opisano v 2. koraku, in za vsako injiciranje uporabite novo iglo. Iglo vedno zavržite po vsaki uporabi.

Igla NovoFine Plus (primer)

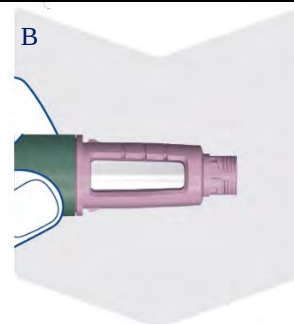


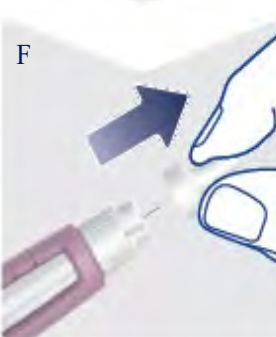
1. korak Pripravite injekcijski peresnik z novo iglo

- **Preverite ime in jakost na nalepki injekcijskega peresnika** in se tako prepričajte, da res vsebuje zdravilo Kyinsu (700 enot + 2 mg)/ml.
- **Odstranite pokrovček injekcijskega peresnika.** Glejte sliko A.



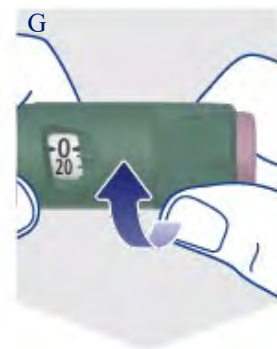
- **Vedno preverite, da je raztopina v injekcijskem peresniku bistra in brezbarvna ali skoraj brezbarvna.**
- Poglejte skozi okence injekcijskega peresnika. Če je raztopina motna ali vsebuje delce, napolnjenega injekcijskega peresnika ne uporabite. Glejte sliko B.



• Za vsako injiciranje vedno uporabite novo iglo. • Preverite, ali sta papirna nalepka in zunanji pokrovček igle morda poškodovana. Če opazite kakršno koli poškodbo, lahko ta vpliva na sterilnost. Iglo zavržite in uporabite novo. • Vzemite novo iglo in z nje odstranite papirno nalepko. • Na injekcijski peresnik ne pritrjujte nove igle, dokler niste pripravljeni na injiciranje. Glejte sliko C.	C 
• Iglo potisnete naravnost na injekcijski peresnik. Trdno jo privijte. Glejte sliko D.	D 
• Igla je prekrita z dvema pokrovčkoma. Odstraniti morate oba pokrovčka. Če pozabite odstraniti oba pokrovčka, si zdravila ne boste injicirali. • Snemite zunanji pokrovček igle in ga shranite za pozneje. Potrebovali ga boste po injiciranju, da boste iglo varno odstranili s peresnika. Glejte sliko E. • Snemite notranji pokrovček igle in ga zavržite. Glejte sliko F. • Na konici igle se lahko pojavi kapljica raztopine. To je normalno, vendar morate še vedno preveriti pretok raztopine pred vsakim injiciranjem. Glejte 2. korak. • Nikoli ne uporabite zvite ali poškodovane igle.	E  F 

2. korak Pred vsakim injiciranjem preverite pretok

- **Pred vsakim injiciranjem vedno preverite pretok.** Tako boste zagotovili, da boste prejeli celoten odmerek zdravila Kyinsu.
- Zavrtite izbirnik odmerka v smeri urinega kazalca, dokler na števcu odmerka ne vidite prve oznake (**10 odmernih korakov**). Glejte sliko G.
- Prepričajte se, da je oznaka poravnana s kazalnikom odmerka. Glejte sliko H.



- Injekcijski peresnik držite z iglo obrnjeno navzgor.
- **Pritisnite na odmerni gumb in ga držite, dokler števec odmerka ne prikaže 10.** Oznaka 10 se mora poravnati s kazalnikom odmerka.
- **Na konci igle se mora pojaviti kapljica raztopine.** Ta kapljica pomeni, da je vaš injekcijski peresnik pripravljen za uporabo. Glejte sliko I.
- **Če se kapljica ne pojavi, ponovno preverite pretok.** Preverjanje pretoka lahko ponovite največ šestkrat.
- **Če se kapljica še vedno ne pojavi, je igla morda zamašena.** Iglo zamenjajte, kot je opisano v 5. koraku in 1. koraku.
- Nato ponovno preverite pretok.
- Če se kapljica raztopine še vedno ne pojavi, **injekcijskega peresnika ne uporabite.**



3. korak Izberite odmerek • Preverite, da kazalnik odmerka kaže na 0. Glejte sliko J. • Zavrtite izbirnik odmerka, da boste izbrali odmerek, ki ga morate po navodilu zdravnika ali medicinske sestre injicirati. Števec odmerka prikazuje odmerek v odmernih korakih. • Številke, ki jih prikazuje števec odmerka, vas bodo vodile do vašega odmerka.	J 
• Vaš injekcijski peresnik omogoča odmerjanje v intervalih po 10 odmernih korakov, kar pomeni, da se lahko odmerek poveča za 10 odmernih korakov naenkrat. • Vsakič, ko zavrtite izbirnik odmerka, boste morda slišali »klik«. Ne štejte klikov, da bi tako nastavili odmerek. • Če izberete napačen odmerek, lahko z vrtenjem izbirnika naprej ali nazaj izberete pravilen odmerek.	
• Ko je vaš želeni odmerek poravnan s kazalnikom odmerka, ste nastavili svoj odmerek. Prepričajte se, da ste izbrali želeni odmerek. • Na slikah so prikazani primeri, kako pravilno izbrati odmerek. Glejte sliko K. • Če se števec odmerka ustavi, preden dosežete želeni odmerek, glejte poglavje »Ali imate dovolj zdravila?« v nadaljevanju teh navodil.	K 
Izberite mesto injiciranja • Izberite mesto injiciranja na trebuhu (vsaj 5 cm od popka), stegnih ali nadlaket. • Zdravilo lahko vsak teden injicirate v isti predel telesa, vendar pazite, da ga ne boste injicirali na isto mesto kot zadnjič.	

4. korak Injicirajte odmerek

- **Iglo v celoti zabodite v kožo.** Glejte sliko L.
- **Poskrbite, da boste videli števec odmerka. Ne prekrivajte števca odmerka in ne dotikajte se ga s prsti.** To bi lahko ustavilo injiciranje.



- **Pritisnite na potisni gumb in ga držite, dokler števec odmerka ne pokaže **-0-**.**
- **Še naprej držite odmerni gumb pritisnjen medtem ko iglo pustite v koži. Počasi preštejte do 6.** Oznaka **-0-** se mora poravnati s kazalnikom odmerka. Glejte sliko M. Ko se števec odmerka vrne na **-0-**, boste morda slišali ali začutili klik.



- **Iglo odstranite iz kože,** nato pa lahko potisni gumb spustite. Glejte sliko N.
- Če iglo odstranite prej, bo iz konice igle morda priteklo nekaj raztopine. V tem primeru ne boste injicirali celotnega odmerka.
- Če se na mestu injiciranja pojavi kri, rahlo pritisnite na ta predel kože, da se krvavitev ustavi.
- Po injiciranju boste na konici igle morda opazili kapljico raztopine. To je normalno in ne vpliva na odmerek.



5. korak Po injiciranju

- **Konico igle previdno vstavite v zunanji pokrovček igle na ravni površini, ne da bi se dotaknili igle ali zunanjega pokrovčka igle.** Glejte sliko O.
- **Ko je igla pokrita, nanjo previdno do konca potisnite zunanji pokrovček igle.** Če igle ne pokrijete z zunanjim pokrovčkom, lahko pride do poškodbe zaradi vboda z iglo.



- **Iglo odvijte in jo previdno zavržite v skladu z navodili zdravnika, medicinske sestre, farmacevta ali v skladu z lokalnimi predpisi.** Glejte sliko P.
- **Na iglo nikoli ne poskušajte znova namestiti notranjega pokrovčka.** Z iglo se lahko zbodete.
- **Iglo po vsakem injiciranju vedno takoj odstranite in zavržite, da preprečite zamašitev igle, kontaminacijo, okužbo in nepravilno odmerjanje.**
- **Injekcijskega peresnika nikoli ne shranjujte z nameščeno iglo.**



- Po vsaki uporabi **pokrijte injekcijski peresnik s pokrovčkom**, da zaščitite raztopino pred svetlobo. Glejte sliko Q.
- Ko je injekcijski peresnik prazen, ga zavržite brez nameščene igle, kot vam je to naročil zdravnik, medicinska sestra, farmacevt ali kot zahtevajo lokalni predpisi.
- Navodilo in prazno škatlo lahko odvržete v gospodinjske odpadke.



Ali imate dovolj zdravila?

- Če se števec odmerka ustavi, preden z vrtenjem dosežete predpisani odmerek, v peresniku ni več dovolj zdravila za celoten odmerek. Številka, prikazana na števcu odmerka, je količina zdravila, ki je še na voljo v injekcijskem peresniku.
- Če potrebujete večjo količino zdravila, kot je še preostala v injekcijskem peresniku, lahko odmerek razdelite in ga injicirate z dvema injekcijskima peresnikoma. V tem primeru poskrbite, da boste odmerek pravilno izračunali. Če ste v dvomih, zavrzite uporabljeni injekcijski peresnik in celoten odmerek injicirajte z novim injekcijskim peresnikom.
- Če odmerek nepravilno razdelite, boste injicirali premalo ali preveč zdravila, posledično pa se lahko koncentracija krvnega sladkorja preveč zviša ali zniža.



Pomembne informacije

- Igle so namenjene samo za enkratno uporabo. Igel nikoli ne uporabite ponovno. Tako zmanjšate tveganje za zamašitev igle, kontaminacijo, okužbo, iztekanje zdravila in netočno odmerjanje.
- Z injekcijskim peresnikom ravnajte previdno. Grobo ravnanje ali napačna uporaba lahko povzroči netočno odmerjanje, posledično pa se lahko koncentracija krvnega sladkorja preveč zviša ali zniža.
- Osebe, ki skrbijo za bolnika, morajo biti pri ravnanju z iglami zelo pazljive, da se ne bi po nesreči zbadle in okužile.
- Če ste slepi ali slabovidni in ne morete upoštevati teh navodil, tega peresnika ne uporabljajte brez pomoči. Pomaga naj vam oseba, ki dobro vidi in je usposobljena za uporabo injekcijskega peresnika Kyinsu.
- Injekcijski peresnik in igle vedno hranite nedosegljive drugim, zlasti otrokom.
- Zdravilo Kyinsu injicirajte enkrat na teden. Če ne uporabljate zdravila Kyinsu, kot je predpisano, lahko to povzroči previsoko ali prenizko raven sladkorja v krvi.
- Če uporabljate več kot eno vrsto zdravila za injiciranje, je zelo pomembno, da pred uporabo preverite ime in jakost na nalepki injekcijskega peresnika.
- Svojega injekcijskega peresnika in igel nikoli ne delite z drugimi.

Vzdrževanje injekcijskega peresnika

- Zdravila Kyinsu ne zamrzujte in ga ne uporabite, če je bilo zamrznjeno. V tem primeru injekcijski peresnik zavrzite.
- Pazite, da vam injekcijski peresnik ne pade in da z njim ne udarite ob trdo površino.
- Zdravila Kyinsu ne izpostavljajte neposredni sončni svetlobi.
- Zdravila Kyinsu ne izpostavljajte vročini, mikrovalovom in svetlobi.
- Injekcijskega peresnika ne poskušajte popraviti ali razstaviti.
- Injekcijskega peresnika ne izpostavljajte prahu, umazaniji ali tekočinam.
- Injekcijskega peresnika ne umivajte, ne namakajte in ne mažite. Lahko ga očistite s krpo, navlaženo z blagim detergentom.
- O pogojih shranjevanja injekcijskega peresnika glejte drugo stran tega navodila za uporabo.