

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 ml lösning innehåller 700 enheter insulin icodec* och 2 mg semaglutid*.

Varje förfylld injektionspenna innehåller 300 enheter insulin icodec och 0,86 mg semaglutid i 0,43 ml lösning.

Varje förfylld injektionspenna innehåller 700 enheter insulin icodec och 2 mg semaglutid i 1 ml lösning.

Varje förfylld injektionspenna innehåller 1 050 enheter insulin icodec och 3 mg semaglutid i 1,5 ml lösning.

10 dossteg innehåller 10 enheter insulin icodec och 0,029 mg semaglutid.

*Framställt med rekombinant DNA-teknik i *Saccharomyces cerevisiae*.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (FlexTouch).

Klar, färglös eller nästan färglös isoton lösning med pH-värde på ca 7,4.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Kyinsu är indicerat för behandling av vuxna med typ 2-diabetes mellitus, vilka är otillräckligt kontrollerade med basinsulin eller glukagonliknande peptid-1 (GLP-1)-receptoragonist, som ett komplement till kost och motion utöver perorala diabetesläkemedel.

För studieresultat med avseende på kombinationer, effekter på glykemisk kontroll och de studerade populationerna, se avsnitt 4.4, 4.5 och 5.1.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Kyinsu administreras subkutant en gång i veckan.

Kyinsu är avsett att administreras på samma veckodag. Kyinsu kan administreras när som helst på dagen.

Kyinsu administreras som dossteg.

Tio (10) dossteg innehåller 10 enheter insulin icodec och 0,029 mg semaglutid.

Dosräknaren på injektionspennan visar antalet dossteg.

Den högsta rekommenderade veckodosen är 350 dossteg, d.v.s. 350 enheter insulin icodec och 1 mg semaglutid.

Kyinsu ska doseras enligt den enskilda patientens behov. Det rekommenderas att optimera den glykemiska kontrollen genom dosjusteringar baserat på egna kontroller av fasteglukos i plasma.

På grund av den långa halveringstiden för Kyinsu rekommenderas inte dosjustering vid akut sjukdom eller om patienter gör kortsiktiga förändringar i sin fysiska aktivitetsnivå eller vanliga kost. I dessa situationer ska patienterna instrueras att konsultera sin hälso- och sjukvårdspersonal för ytterligare vägledning om andra tillämpliga justeringar, t.ex. glukosintag eller förändringar av andra glukossänkande läkemedel.

Initiering av Kyinsu

Behandling med basinsulin eller GLP-1-receptoragonist ska avbrytas före initiering av Kyinsu. Den rekommenderade startdosen av Kyinsu är 40 dossteg (40 enheter insulin icodec och 0,114 mg semaglutid), följt av individuella dosjusteringar en gång i veckan. Frekvent glukoskontroll rekommenderas under bytet och under de efterföljande veckorna.

När Kyinsu sätts in som tillägg till sulfonylureabehandling, bör man överväga att avbryta eller minska dosen av sulfonylurea.

Byte från ett dagligt basinsulin eller en daglig GLP-1-receptoragonist

Vid byte från ett dagligt basinsulin eller en daglig GLP-1-receptoragonist, ska behandling med Kyinsu påbörjas dagen efter den sista administrerade dosen av den föregående dagliga regimen (se avsnitt 4.4).

Vid byte från ett dagligt basinsulin till Kyinsu kan justeringar av andra diabetesläkemedel övervägas. Blodsocker ska noga övervakas (se avsnitt 4.4).

Byte från basinsulin en gång i veckan

Det finns ingen erfarenhet vid byte från basinsulin administrerat en gång i veckan till Kyinsu. Vid byte från ett basinsulin administrerat en gång i veckan ska tidpunkten för behandlingsstart med Kyinsu baseras på den enskilda patientens fasteglukos i plasma en vecka efter den sista administrerade dosen av det veckovisa basinsulinet.

Byte från GLP-1-receptoragonist en gång i veckan

Vid byte från en GLP-1-receptoragonist administrerad en gång i veckan ska behandling med Kyinsu påbörjas en vecka efter den sista administrerade dosen av den föregående veckovisa behandlingen med GLP-1-receptoragonist.

Dostitrering

Kyinsu ska doseras enligt den enskilda patientens behov.

Det rekommenderas att optimera den glykemiska kontrollen via dosjustering en gång i veckan baserat på fasteglukos i plasma (se avsnitt 5.1).

Justering av dosen ska göras baserat på egna kontroller av fasteglukos i plasma på titreringsdagen och de två föregående dagarna.

Missad dos

Om en dos missas ska den administreras så fort som möjligt. Om det fortfarande är inom 3 dagar efter den missade dosen kan patienten återgå till sitt ursprungliga doseringsschema en gång i veckan.

Om det har gått mer än 3 dagar ska den missade dosen ändå administreras så fort som möjligt. Doseringsschemat, engång i veckan, kommer att ändras till den veckodag då den missade dosen administrerades. Om den ursprungliga dagen för administrering en gång i veckan ska bibehållas, kan tiden mellan efterföljande doser succesivt förlängas för att slutligen erhålla samma administreringsdag.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering krävs för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Hos patienter med nedsatt njurfunktion rekommenderas tätare glukoskontroller.

Kyinsu rekommenderas inte för patienter med terminal njursjukdom, på grund av begränsade data med monokomponenten semaglutid (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Hos patienter med nedsatt leverfunktion rekommenderas tätare glukoskontroller.

Erfarenheten från användningen av Kyinsu hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion är begränsad. Försiktighet bör iakttas vid behandling med Kyinsu hos dessa patienter.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Kyinsu hos barn och ungdomar under 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Endast avsett för subkutan användning.

Kyinsu får inte administreras intravenöst eftersom det kan leda till allvarlig hypoglykemi.

Kyinsu får inte administreras intramuskulärt eftersom det kan förändra absorptionen.

Kyinsu får inte användas i infusionspumpar för insulin.

Kyinsu får inte dras upp från den förfyllda injektionspennans cylinderampull till en spruta (se avsnitt 4.4).

Kyinsu administreras subkutan genom injektion i låret, överarmen eller bukväggen. Injektionsstället ska alltid växlas inom samma område för att minska risken för lipodystrofi och kutan amyloidosis (se avsnitt 4.4).

Patienter måste instrueras att alltid använda en ny injektionsnål. Återanvändning av injektionsnålar ökar risken för tilltäppta injektionsnålar, vilket kan orsaka underdosering. I händelse av tilltäppta injektionsnålar måste patienterna följa instruktionerna i bruksanvisningen i slutet av bipacksedeln (se avsnitt 6.6).

Kyinsu finns i en förfylld injektionspenna.

Dosräknaren visar antalet dossteg av Kyinsu som ska injiceras.

Ingen omberäkning av dosen krävs.

De förfyllda injektionspennorna med Kyinsu kan ge följande doser:

- Den förfyllda injektionspennan på 0,43 ml ger 10–300 dossteg i en injektion i steg om 10 dossteg.
- Den förfyllda injektionspennan på 1 ml ger 10–350 dossteg i en injektion i steg om 10 dossteg.
- Den förfyllda injektionspennan på 1,5 ml ger 10–350 dossteg i en injektion i steg om 10 dossteg.

För ytterligare information före administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot de aktiva substanserna eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer tydligt dokumenteras.

Allmänt

Kyinsu ska inte användas hos patienter med typ 1-diabetes mellitus eller för behandling av diabetesketoacidosis.

Det finns ingen terapeutisk erfarenhet från patienter med kronisk hjärtsvikt av New York Heart Association (NYHA)-klass IV.

Hypoglykemi

Hypoglykemi kan inträffa om dosen av Kyinsu är högre än vad som krävs (se avsnitt 4.5, 4.8 och 4.9). Utebliven måltid eller oplanerad ansträngande fysisk träning kan leda till hypoglykemi.

Allvarlig hypoglykemi kan leda till medvetslöshet och/eller kramper och kan orsaka tillfällig eller permanent försämring av hjärnans funktion eller till och med dödsfall.

Symtomen på hypoglykemi uppstår vanligtvis plötsligt. De kan innefatta kallsvettningar, kall blek hud, trötthet, nervositet eller darrningar, ångest, ovanlig trötthet eller svaghet, förvirring, koncentrationssvårigheter, dåsighet, överdriven hunger, synförändringar, huvudvärk, illamående och hjärtklappning.

Patienter vars blocksockerkontroll har förbättrats avsevärt (t.ex. genom intensifierad behandling) kan uppleva en förändring i sina vanliga varningssymtom på hypoglykemi och måste informeras om detta. Vanliga varningssymtom på hypoglykemi kan försvinna hos patienter med långvarig diabetes.

Faktorer som ökar känsligheten för hypoglykemi kräver särskilt noggrann övervakning. Dessa inkluderar förändrad fysisk aktivitet, ändrad kost eller uteblivna måltider, alkoholkonsumtion, samtidig behandling med vissa andra läkemedel (se avsnitt 4.5), sjukdom, förbättrad insulinkänslighet (t.ex. genom avlägsnande av stressfaktorer eller viktförändring), förändring i injektionsområdet och vissa okompenserade endokrina sjukdomar.

Den förlängda effekten av basinsuliner kan fördröja återhämtningen från hypoglykemi. Vid uppkomst av en hypoglykemisk episod rekommenderas patienten att noggrant mäta blodsockret tills återhämtning har skett.

Biverkningar i magtarmkanalen

Användning av GLP-1-receptoragonister som semaglutid, en monokomponent i Kyinsu, kan vara förknippad med biverkningar i magtarmkanalen (se avsnitt 4.8). Detta bör beaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion eftersom illamående, kräkningar och diarré kan orsaka dehydrering vilket i sin tur kan leda till försämrad njurfunktion. Patienter ska informeras om den potentiella risken för dehydrering i samband med biverkningar i magtarmkanalen och vidta försiktighetsåtgärder för att undvika vätskebrist.

Aspiration i samband med allmän anestesi eller djup sedering

Fall av pulmonell aspiration har rapporterats hos patienter som får GLP-1-receptoragonister och som genomgår allmän anestesi eller djup sedering. Den ökade risken för gastriskt restinnehåll på grund av fördröjd gastrisk tömning (se avsnitt 4.8) bör därför övervägas före utförande av förfaranden med allmän anestesi eller djup sedering.

Hyperglykemi

Incidensen av hyperglykemiska episoder var ökad för Kyinsu jämfört med insulin glargin i kombination med insulin aspart (4,1 % jämfört med 1,2 %) respektive insulin icodec (4,2 % jämfört med 2,6 %). För Kyinsu rapporterades de flesta hyperglykemiska episoderna under de första 12 veckorna av behandling. Hos patienter som före studien hade behandlats med högre dagliga basinsulindoser (≥ 40 E) och som hade högre glykerat hemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}) vid baseline ($\geq 8,5$ %), ökade fasteglukos i plasma upp till 3 mmol/l inom de första två veckorna efter initiering av Kyinsu, varefter dessa värden började minska. De återgick till baselinevärdena vid vecka 7–9 och nådde det glykemiska målet ($< 7,2$ mmol/l) vid vecka 14–17. När behandlingen initieras ska patientens blodsockervärde övervakas noga. Initiala ökningarna av fasteglukos i plasma kommer att försvinna efter kontinuerlig titrering (se avsnitt 4.2).

Otillräcklig dosering och/eller utsättning av perorala diabetesläkemedel kan leda till hyperglykemi och potentiellt till diabetesketoacidosis. Dessutom kan samtidig sjukdom, särskilt infektioner, leda till hyperglykemi och därmed orsaka ett ökat behov av peroral diabetesbehandling.

Vanligtvis utvecklas de första symtomen på hyperglykemi gradvis under några timmar eller dagar. De omfattar törst, ökad urineringsfrekvens, illamående, kräkningar, dåsighet, rodnad, torr hud, muntorrhet, aptitlöshet samt acetonlukande andedräkt. Obehandlad hyperglykemi kan så småningom leda till diabetisk ketoacidosis, som är potentiellt dödlig. Administrering av snabbverkande insulin bör övervägas vid situationer med allvarlig hyperglykemi.

Akut pankreatit

Akut pankreatit har observerats vid användning av GLP-1-receptoragonister, inklusive semaglutid (se avsnitt 4.8). Patienter bör informeras om de karakteristiska symtomen på akut pankreatit. Vid misstänkt pankreatit ska behandlingen med Kyinsu upphöra. Om pankreatit fastställs ska Kyinsu inte sättas in igen. För patienter med tidigare pankreatit ska försiktighet vidtas.

Diabetesretinopati

Hos patienter med diabetesretinopati som behandlas med insulin och semaglutid har en ökad risk för att utveckla komplikationer av diabetesretinopati tidigare observerats. Patienter med tidigare konstaterad diabetesretinopati ska därför övervakas noggrant och behandlas enligt kliniska riktlinjer. En snabb förbättring av glukoskontrollen har förknippats med en tillfällig försämring av diabetesretinopati (se avsnitt 4.8), men andra mekanismer kan inte uteslutas. Det finns ingen erfarenhet av Kyinsu hos patienter med okontrollerad och potentiellt instabil diabetesretinopati eller makulopati. Kyinsu rekommenderas därför inte till dessa patienter.

För patienter utan diabetesretinopati vid baseline, se avsnitt 4.8.

Överkänslighetsreaktioner

Omedelbara allergiska reaktioner mot antingen insulin icodec eller semaglutid kan vara potentiellt livshotande.

I kliniska studier med Kyinsu har överkänslighetsreaktioner rapporterats hos patienter som behandlats med Kyinsu (se avsnitt 4.8).

Lipodystrofi och kutan amyloidos (reaktioner vid injektionsstället)

Patienterna måste instrueras att kontinuerligt växla injektionsställe för att minska risken för att utveckla lipodystrofi och kutan amyloidos (se avsnitt 4.8). Det finns en potentiell risk för fördröjd insulinabsorption och försämrad glykemisk kontroll efter insulininjektioner på ställen där dessa biverkningar förekommer. En plötslig ändring av injektionsställe till ett opåverkat område har rapporterats resultera i hypoglykemi. Kontroll av blodsocker rekommenderas efter ändring av injektionsställe från ett påverkat till ett opåverkat område. Dosjustering av perorala diabetesläkemedel kan övervägas.

Kombination av pioglitazon och insulinläkemedel

Fall av hjärtsvikt har rapporterats när pioglitazon använts i kombination med insulin, särskilt hos patienter med riskfaktorer för utveckling av kronisk hjärtsvikt. Detta ska beaktas om en behandling med en kombination av pioglitazon och Kyinsu övervägs. Om kombinationen används ska patienterna observeras med avseende på tecken och symtom på kronisk hjärtsvikt, viktökning och ödem. Behandlingen med pioglitazon ska avbrytas vid försämring av hjärtsymtomen.

Undvikande av medicineringsfel

Patienterna måste instrueras att alltid kontrollera etiketten på den förfyllda injektionspennan före varje injektion, för att undvika oavsiktlig förväxling mellan Kyinsu och andra injicerbara diabetesläkemedel.

Patienterna måste visuellt kontrollera de angivna dosstegen på dosräknaren på den förfyllda injektionspennan. Patienter som är blinda eller har nedsatt syn måste instrueras att alltid ta hjälp av en annan person med god syn som är tränad i att använda den förfyllda injektionspennan.

För att undvika feldosering och potentiell överdosering ska patienter och hälso- och sjukvårdspersonal aldrig använda en spruta för att dra upp läkemedlet från cylinderampullen i den förfyllda injektionspennan.

I händelse av tilltänkta injektionsnålar måste patienterna följa instruktionerna som beskrivs i bruksanvisningen i slutet av bipacksedeln.

Byte från annan injicerbar diabetesbehandling till Kyinsu en gång i veckan

Under byte från annan injicerbar diabetesbehandling kan medicineringsfel uppstå i form av t.ex. överdosering eller doseringsfel. Dessa fel kan leda till hypoglykemi, hyperglykemi eller biverkningar i magtarmkanalen. Patienter som byter från en daglig eller annan injicerbar diabetesbehandling, som tas en gång i veckan, måste instrueras att kontrollera att de injicerar rätt förskrivna dos en gång i veckan. Patienter som är osäkra på rätt dos måste instrueras att rådfråga sin hälso- och sjukvårdspersonal för ytterligare vägledning.

Immunogenicitet

Administrering av Kyinsu kan orsaka antikroppsbildning mot insulin icodec och/eller semaglutid. I sällsynta fall kan förekomst av sådana antikroppar kräva justering av Kyinsu-dosen för att korrigera en tendens till hyperglykemi eller hypoglykemi (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga kliniska studier på potentiella interaktioner med läkemedel, mat eller alkohol har utförts för Kyinsu. Interaktioner med andra läkemedel som identifierats vid användning av monokomponenterna insulin icodec och semaglutid presenteras nedan.

Insulin icodec

Ett antal läkemedel är kända för att interagera med glukosmetabolismen.

Substanter som kan minska insulinbehovet

Perorala diabetesläkemedel, GLP-1-receptoragonister, sulfonylurea, monoaminoxidashämmare (MAOI), betablockerare, angiotensinkonverterande enzym (ACE)-hämmare, salicylater, anabola steroider och sulfonamider.

Substanter som kan öka insulinbehovet

Orala preventivmedel, tiazider, glukokortikoider, tyreoidhormoner, sympatomimetika, tillväxthormon och danazol.

Oktreotid/lanreotid kan antingen öka eller minska insulinbehovet.

Alkohol kan förstärka eller reducera den hypoglykemiska effekten av insulin.

Betablockerare kan maskera symtomen på hypoglykemi.

Semaglutid

Semaglutid kan fördröja magsäckstömningen och kan potentiellt påverka absorptionen av samtidigt administrerade perorala läkemedel. Den potentiella effekten av semaglutid på absorptionen av samtidigt administrerade orala läkemedel studerades för semaglutid 1 mg vid steady state-exponering.

Inga kliniskt relevanta läkemedelsinteraktioner med semaglutid observerades baserat på de utvärderade läkemedlen (warfarin och andra kumarinderivat, paracetamol, perorala preventivmedel, atorvastatin, digoxin och metformin). Därför krävs ingen dosjustering när dessa läkemedel administreras samtidigt med semaglutid.

- Warfarin och andra kumarinderivat: Vid insättning av semaglutidbehandling hos patienter som får warfarin eller andra kumarinderivat rekommenderas frekvent kontroll av internationell normaliserad kvot (INR). Semaglutid ändrade inte den totala exponeringen eller $C_{\max}$ för R- och S-warfarin efter en engångsdos av warfarin (25 mg), och de farmakodynamiska effekterna av warfarin uppmätta med INR påverkades inte på ett kliniskt relevant sätt. Fall av minskat INR har dock rapporterats vid samtidig användning av acenokumarol och semaglutid.
- Paracetamol: Semaglutid fördröjer magsäckens tömningshastighet enligt en bedömning av farmakokinetiken för paracetamol under ett standardiserat måltidstest. $AUC_{0-60\text{min}}$ och $C_{\max}$ för paracetamol minskade med 27 % respektive 23 % vid samtidig användning av semaglutid 1 mg. Den totala exponeringen för paracetamol ($AUC_{0-5\text{tim}}$) påverkades inte. Ingen kliniskt relevant effekt på paracetamol observerades med semaglutid. Ingen dosjustering av paracetamol är nödvändig vid administrering med semaglutid.
- Perorala preventivmedel: Semaglutid förväntas inte minska effektiviteten hos perorala preventivmedel eftersom semaglutid inte ändrade den totala exponeringen för etinylestradiol eller levonorgestrel till en kliniskt relevant nivå när ett peroralt kombinationspreventivmedel (0,03 mg etinylestradiol/0,15 mg levonorgestrel) administrerades samtidigt som semaglutid. Exponering för etinylestradiol påverkades inte. En ökning på 20 % observerades för levonorgestrelexponering vid steady state. $C_{\max}$ påverkades inte för någon av substanserna.
- Atorvastatin: Semaglutid ändrade inte den totala exponeringen för atorvastatin efter administrering av en engångsdos av atorvastatin (40 mg). Atorvastatin $C_{\max}$ minskade med 38 %. Detta bedömdes inte vara kliniskt relevant.
- Digoxin: Semaglutid ändrade inte den totala exponeringen eller $C_{\max}$ för digoxin efter en engångsdos av digoxin (0,5 mg).
- Metformin: Semaglutid ändrade inte den totala exponeringen eller $C_{\max}$ för metformin efter en dosering på 500 mg två gånger dagligen under 3,5 dagar.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Det finns inga tillgängliga data om fertilitet, graviditet och amning för Kyinsu.

De varningar och försiktighetsåtgärder som identifierats för monokomponenterna presenteras nedan.

Fertila kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under och upp till 2 månader efter behandling med Kyinsu.

Graviditet

Det finns ingen klinisk erfarenhet från användning av insulin icodec hos gravida kvinnor. Reproduktionsstudier på djur med insulin icodec har inte visat några effekter på embryotoxicitet eller teratogenicitet.

Det finns begränsade data från användning av semaglutid hos gravida kvinnor. Reproduktionsstudier på djur med semaglutid har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Baserat på fynden i djurstudier med semaglutid och den begränsade kliniska erfarenheten ska Kyinsu inte användas under graviditet.

Om en patient önskar bli gravid, eller en graviditet inträffar, ska Kyinsu avbrytas. Kyinsu ska avbrytas minst 2 månader före en planerad graviditet på grund av den långa halveringstiden (se avsnitt 5.2).

Amning

Det är okänt om insulin icodec utsöndras i bröstmjöl. Tillgängliga farmakodynamiska/toxikologiska data på råttor har visat att insulin icodec utsöndras i mjöl. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas.

Hos digivande råttor utsöndrades semaglutid i mjöl. En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas.

På grund av fynd hos digivande råttor för monokomponenter bör Kyinsu inte användas under amning.

Fertilitet

Effekten av insulin icodec på fertiliteten hos människa är okänd. Reproduktionsstudier på djur med insulin icodec har inte visat några skadliga effekter på fertiliteten.

Effekten av semaglutid på fertiliteten hos människa är inte känd. Semaglutid påverkade inte fertiliteten hos hanrättor. Hos honrättor observerades en förlängning av brunsten och en liten minskning av antalet ägglossningar vid doser förknippade med viktnedgång hos modern (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Kyinsu har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner.

Patientens koncentrations- och reaktionsförmåga kan försämrats till följd av hypoglykemi eller hyperglykemi eller till exempel till följd av synnedbättring. Detta kan innebära en risk i situationer där dessa förmågor är av särskild betydelse (t.ex. när man framför fordon eller använder maskiner).

Patienter måste uppmanas att vidta försiktighetsåtgärder för att undvika hypoglykemi under bilkörning. Detta är särskilt viktigt hos dem som har reducerad eller avsaknad medvetenhet om varningstecknen för hypoglykemi eller har frekventa episoder av hypoglykemi. Lämpligheten att köra bil bör övervägas under dessa omständigheter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sammantaget överensstämmer säkerhetsprofilen för insulin icodec/semaglutid med säkerhetsprofilen för monokomponenterna. De vanligaste rapporterade biverkningarna under behandling med insulin icodec/semaglutid är hypoglykemi och gastrointestinala biverkningar inklusive 20,1 % illamående och 13,8 % diarré (se avsnitt "Beskrivning av utvalda biverkningar").

Biverkningslista i tabellform

Det kliniska utvecklingsprogrammet för insulin icodec/semaglutid inkluderade 1 325 patienter som behandlades med insulin icodec/semaglutid i kliniska fas 3a-studier som var och en pågick i 52 veckor.

Biverkningar förknippade med insulin icodec/semaglutid och som erhållits från kliniska studier anges i tabellen nedan. Biverkningarna är kodade till föredragna termer (PT) enligt MedDRA:s organsystemklass (SOC) och presenteras enligt frekvens baserat på kliniska fas 3a-studier. Frekvensen av biverkningar uttrycks enligt följande kategorier: Mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) samt ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensområde presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 1 Biverkningar

MedDRA- organsystem	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
Immunsystemet		Överkänslighet ¹		Anafylaktisk reaktion ⁷	
Metabolism och nutrition	Hypoglykemi	Minskad aptit			
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Yrsel	Dysgeusi		
Ögon		Komplikationer av diabetesretinopati ²			
Hjärtat		Ökad hjärtfrekvens ³			
Magtarmkanalen	Illamående Diarré	Kräkningar Buksmärtor ⁴ Spänd buk Förstopning Dyspepsi Gastrit Gastroesofagal refluxsjukdom (GERD) Rapningar Flatulens	Akut pankreatit Fördröjd magsäckstöm ning ⁷		Tarmobstruktion ⁸
Lever och gallvägar			Kolelitis		
Hud och subkutan vävnad				Lipodystrofi Kutan amyloidos	Angioödem ⁸
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		Trötthet	Reaktioner vid injektionsstället ⁵ Perifert ödem ⁶		
Undersökningar		Förhöjt lipas ⁷ Förhöjt amylas ⁷			

¹Grupperad term som täcker biverkningar relaterade till överkänslighetsreaktioner såsom utslag.

²Grupperad term som täcker biverkningar relaterade till diabetesretinopati.

³Grupperad term som täcker biverkningar relaterade till ökad hjärtfrekvens.

⁴Grupperad term som täcker biverkningar relaterade till buksmärtor.

⁵Grupperad term som täcker biverkningar relaterade till reaktioner vid injektionsstället.

⁶Grupperad term som täcker biverkningar relaterade till perifert ödem.

⁷Biverkningar som observerats i fas 3a-studier med monoterapi med subkutan semaglutid.

⁸Från biverkningsrapporter efter marknadsintroduktionen av monoterapi med subkutan semaglutid.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Hypoglykemi

I kliniska fas 3a-studier med insulin icodec/semaglutid definierades allvarlig hypoglykemi som hypoglykemi förknippad med svår kognitiv funktionsnedsättning som krävde extern hjälp för återhämtning och kliniskt signifikant hypoglykemi definierades som plasmaglukosvärde under 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

Hos patienter med typ 2-diabetes mellitus som tidigare behandlats med basinsulin var andelen patienter som rapporterade allvarliga eller kliniskt signifikanta hypoglykemiska episoder 7,1 % respektive 20,8 % (insulin icodec/semaglutid jämfört med insulin icodec) och 10,0 % respektive 58,5 % (insulin icodec/semaglutid jämfört med basal-bolus insulinregim). Hos patienter med typ 2-diabetes mellitus som tidigare behandlats med GLP-1-receptoragonister var andelen patienter som rapporterade allvarliga eller kliniskt signifikanta hypoglykemiska episoder 3,5 % respektive 3,8 % (insulin icodec/semaglutid jämfört med subkutan semaglutid).

Hos patienter med typ 2-diabetes mellitus som tidigare behandlats med basinsulin var den uppskattade frekvensen av allvarliga eller kliniskt signifikanta hypoglykemiska episoder per patientår av exponering (PYE) 0,153 respektive 0,68 (insulin icodec/semaglutid jämfört med insulin icodec) och 0,257 respektive 2,18 (insulin icodec/semaglutid jämfört med basal-bolus insulinregim). Hos patienter med typ 2-diabetes mellitus som tidigare behandlats med GLP-1-receptoragonister var den uppskattade frekvensen av allvarliga eller kliniskt signifikanta hypoglykemiska episoder per PYE 0,04 respektive 0,033 (insulin icodec/semaglutid jämfört med subkutan semaglutid).

Gastrointestinala biverkningar

I kliniska fas 3a-studier förekom illamående hos 20,1 %, diarré hos 13,8 % och kräkningar hos 9,1 % av patienterna som behandlades med insulin icodec/semaglutid.

Hos patienter som tidigare behandlats med GLP-1-receptoragonister var andelen patienter som rapporterade illamående 11,7 % med insulin icodec/semaglutid respektive 11,5 % med subkutan semaglutid, diarré var 11,1 % respektive 12,4 % och kräkningar var 5,3 % respektive 6,5 %. Hos patienter med typ 2-diabetes mellitus som tidigare behandlats med basinsulin var andelen patienter som rapporterade illamående 23,8 % med insulin icodec/semaglutid respektive 3,9 % med insulin icodec, diarré var 15,8 % respektive 7,3 % och kräkningar var 10,6 % respektive 2,6 %. Andelen patienter som rapporterade illamående var 21,8 % med insulin icodec/semaglutid respektive 2,4 % med basal-bolus insulinregim, diarré var 12,6 % respektive 5,5 % och kräkningar var 10,0 % respektive 2,7 %.

De flesta händelserna var lindriga till måttliga i svårighetsgrad med en medianduration på 2–4 dagar och rapporteringen av händelser minskade över tid. Biverkningarna ledde till avbruten behandling hos 2,5 %, uppehåll hos 1,7 % och minskad dos hos 4,2 % av patienterna.

Komplikationer med diabetesretinopati

I en 2-årig klinisk studie med subkutan semaglutid undersöktes 3 297 patienter med typ 2-diabetes som hade hög kardiovaskulär risk, lång diabetesduration och dåligt kontrollerad blodglukos. I denna studie förekom fall som bedöms vara komplikationer av diabetesretinopati hos fler patienter som behandlades med subkutan semaglutid (3,0 %) jämfört med placebo (1,8 %). Detta observerades i insulinbehandlade patienter med känd diabetesretinopati. Behandlingsskillnaden uppträdde tidigt och kvarstod under hela studien.

I fas 3a-studierna med insulin icodec/semaglutid med 52 veckors behandling omfattades 2 637 patienter med lång duration av typ 2-diabetes mellitus rapporterade biverkningar relaterade till diabetesretinopati hos 9,3 % av deltagarna som behandlades med insulin icodec/semaglutid respektive 8,1 % av deltagarna som behandlades med jämförelseläkemedel. Hos deltagare utan diabetesretinopati

vid baseline observerades händelser av diabetesretinopati vid vecka 52 hos 5,2 % i gruppen som behandlades med insulin icodec/semaglutid och 3,8 % i jämförelsegruppen. De flesta händelserna var lindriga eller måttliga utan tecken eller symtom och upptäcktes under ögonundersökning vid studiens slut.

Hud och subkutan vävnad

Lipodystrofi (inklusive lipohypertrofi, lipoatrofi) och kutan amyloidos kan förekomma vid injektionsstället och fördröja den lokala insulinabsorptionen. Kontinuerlig växling av injektionsställe inom det angivna injektionsområdet kan bidra till att minska eller förhindra dessa reaktioner (se avsnitt 4.4).

Ökad hjärtfrekvens

Ökad hjärtfrekvens har observerats med GLP-1-receptoragonister. I den semaglutid-naiva populationen i två av fas 3a-studierna var de uppskattade genomsnittliga förändringarna i puls med insulin icodec/semaglutid 1,59 bpm respektive -0,12 bpm (insulin icodec/semaglutid jämfört med insulin icodec) och 1,11 bpm respektive 0,67 bpm (insulin icodec/semaglutid jämfört med basal-bolus insulinregim). Fas 3a-studien som jämförde insulin icodec/semaglutid med semaglutid visade en uppskattad genomsnittlig förändring i puls på -1,11 bpm för insulin icodec/semaglutid och -0,40 bpm för semaglutid.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Hypoglykemi och gastrointestinala biverkningar kan utvecklas om en patient doseras med mer Kyinsu än vad som krävs.

Hypoglykemi kan utvecklas under sekventiella stadier:

- Lindrig hypoglykemi kan behandlas genom peroral administrering av glukos eller andra produkter som innehåller socker. Det rekommenderas därför att patienten alltid har med sig sockerhaltiga produkter.
- Allvarliga hypoglykemiska episoder, där patienten inte kan behandla sig själv, kan behandlas med glukagon som ges intramuskulärt, subkutant eller intranasalt av en tränad person, eller med glukos som ges intravenöst av läkare eller sjuksköterska. Glukos måste ges intravenöst om patienten inte svarar på glukagon inom 10 till 15 minuter. När patienten återfår medvetandet rekommenderas att kolhydrater ges peroralt för att förhindra återfall.

Vid gastrointestinala biverkningar ska lämplig behandling sättas in i enlighet med patientens kliniska tecken och symtom. Med hänsyn till den långa halveringstiden för semaglutid, på cirka 1 vecka, kan en längre period av observation och behandling av gastrointestinala symtom vara nödvändig.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Diabetesmedel, insuliner och analoger för injektion, långverkande, ATC-kod: A10AE57

Verkningsmekanism

Insulin icodec/semaglutid kombinerar två aktiva substanser med kompletterande verkningsmekanismer för förbättrad glykemisk kontroll: insulin icodec, en basal insulinanalog och semaglutid, en GLP-1-receptoragonist.

Insulin icodec

En långsam och stabil glukossänkande effekt av insulin icodec drivs av bindning till albumin samt reducerad bindning av insulinreceptorer och clearance. Den förlängda halveringstiden för insulin icodec återspeglar en depå av insulin icodec i cirkulationen och i det interstitiella rummet, från vilket insulin icodec långsamt och kontinuerligt frisätts och binder specifikt till insulinreceptorn. När insulin icodec binder till humana insulinreceptorer ger det samma farmakologiska effekter som humant insulin.

Den primära effekten av insulin, inklusive insulin icodec, är att reglera glukosmetabolismen. Insulin och dess analoger sänker blodglukoset genom att aktivera specifika insulinreceptorer för att stimulera perifert glukosupptag, särskilt i skelettmuskulatur och fett samt för att hämma glukosproduktionen i levern. Insulin hämmar också lipolys och proteolys samt förbättrar proteinsyntesen.

Semaglutid

Semaglutid är en GLP-1-analog med 94 % sekvenshomologi till human GLP-1. Semaglutid verkar som en GLP-1-receptoragonist som selektivt binder till och aktiverar GLP-1-receptorn, målet för kroppseget GLP-1.

GLP-1 är ett fysiologiskt hormon som påverkar regleringen av glukos och aptit samt det kardiovaskulära systemet. Effekterna på glukos och aptit medieras särskilt via GLP-1-receptorer i bukspottkörteln och hjärnan.

Semaglutid minskar blodglukos på ett glukosberoende sätt genom att stimulera insulinutsöndringen och sänka glukagonutsöndringen när blodglukosvärdet är högt. I den blodglukossänkande mekanismen ingår även en mindre fördröjning av magsäckens tömning i den tidiga postprandiala fasen. Vid hypoglykemi minskar semaglutid insulinutsöndringen och hämmar inte glukagonutsöndringen.

Semaglutid ger minskad kroppsvikt och kroppsfettmassa genom sänkt energiintag, vilket inbegriper en minskad aptit överlag. Dessutom minskar semaglutid suget efter livsmedel med högt fetthinnehåll.

GLP-1-receptorer uttrycks också i hjärtat, blodkärlen, immunsystemet och njurarna. Verkningsmekanismen för semaglutid är sannolikt multifaktoriell. I kliniska studier indikeras indirekta effekter av den fördelaktiga effekten av semaglutids på plasmalipider, sänkt systoliskt blodtryck och minskad inflammation, men direkta effekter är sannolikt också involverade. I djurstudier minskade semaglutid utvecklingen av ateroskleros genom att förebygga progression av aortaplack och minska inflammationen i plack.

Kliniska data visade att semaglutid sänkte albuminuri hos patienter med njursjukdom.

Farmakodynamisk effekt

Insulin icodec/semaglutid

Effekten av kombinationen insulin icodec och semaglutid på farmakodynamiken för insulin icodec/semaglutid har inte studerats i någon klinisk farmakologistudie.

Klinisk effekt och säkerhet

Säkerheten och effekten av insulin icodec/semaglutid utvärderades i tre multinationella, randomiserade, aktivt kontrollerade fas 3-studier med parallella grupper. I de tre kliniska studierna (COMBINE 1–3) var det primära målet bedömningen av glykemisk kontroll mätt genom förändring av HbA_{1c} från baseline till vecka 52. Dessa studier genomfördes med olika populationer av patienter med typ 2-diabetes mellitus, definierat av deras tidigare perorala diabetesbehandlingar. Jämförelsebehandlingarna bestod av insulin icodec en gång i veckan (COMBINE 1), subkutant semaglutid 1 mg (COMBINE 2) och en basal-/bolus insulinregim bestående av insulin glargin 100 enheter/ml och insulin aspart (COMBINE 3).

I alla kliniska fas 3a-studier var startdosen av insulin icodec/semaglutid 40 dossteg (motsvarande 40 enheter insulin icodec och 0,114 mg semaglutid) och doserna titrerades en gång i veckan med +/- 10 dossteg enligt en titreringsregim (se tabell 2).

Tabell 2: Titreringsregim för insulin icodec/semaglutid i COMBINE 1–3

Fasteplasmaglukos			Dosjustering
Värde att använda	mmol/l	mg/dl	Dossteg
Lägsta fasteplasmaglukos	< 4,4	< 80	-10
Medelvärde för fasteplasmaglukos	4,4–7,2	80–130	0
	> 7,2	> 130	+10

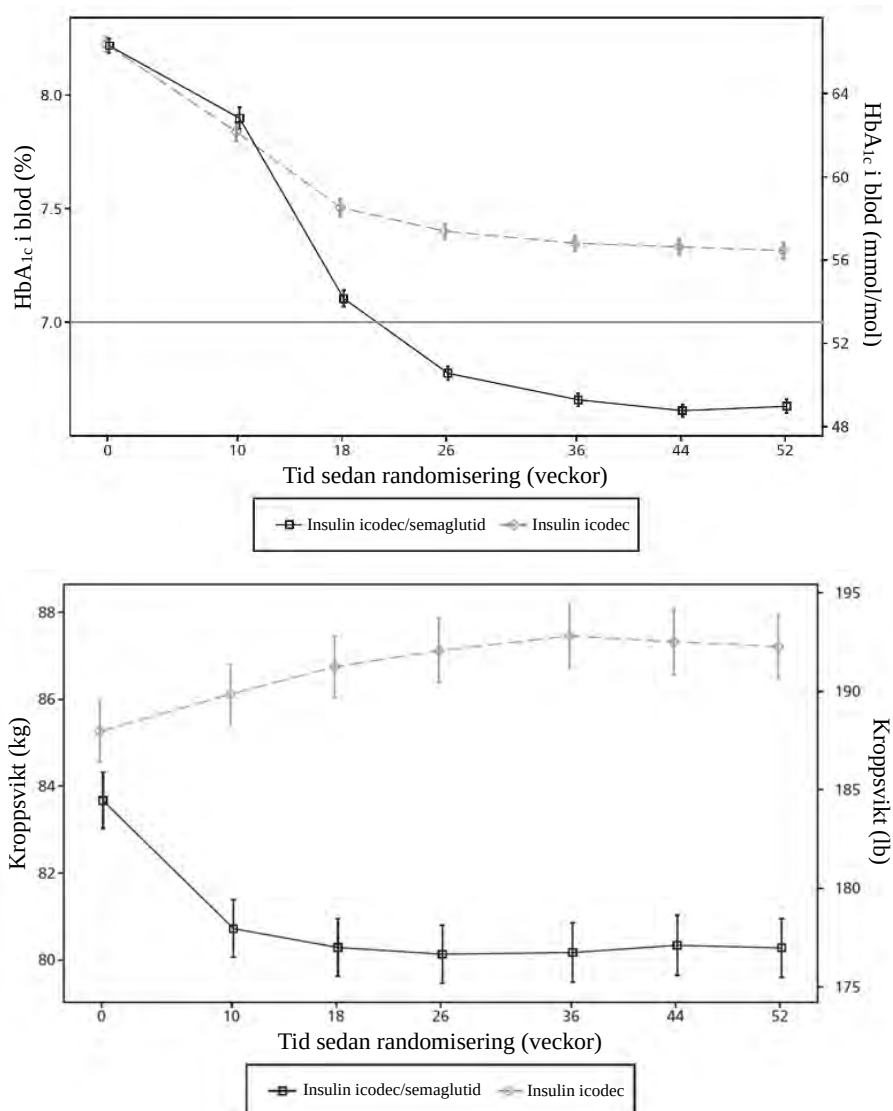
I de kliniska fas 3-studierna baserades dosjusteringen på medelvärdet av tre självuppmätta plasmaglukos (SMPG)-värden före frukost som mättes på titreringsdagen och de två föregående dagarna.

De kliniska fas 3-studierna med patienter med typ 2-diabetes mellitus gjorde det möjligt att bibehålla aktuell icke-insulinbehandling mot diabetes på samma dosnivå, med undantag för glinider, sulfonylurea och DPP-4-hämmare där behandling avbröts.

Byte från basinsulin: insulin icodec/semaglutid jämfört med basinsulin icodec en gång i veckan (studie 4591-COMBINE 1)

En 52 veckors randomiserad, öppen klinisk studie genomfördes på patienter med typ 2-diabetes mellitus som var otillräckligt kontrollerade med basinsulin. Patienterna randomiserades till insulin icodec/semaglutid eller insulin icodec, alla med (93,6 %) eller utan (6,4 %) perorala diabetesläkemedel. Vid baseline hade patienterna en genomsnittlig diabetesduration på 15,34 år, ett genomsnittligt HbA_{1c} på 8,22 % och ett genomsnittligt BMI på 29,90 kg/m².

De viktigaste resultaten av studien visas i figur 1 och tabell 3.



Medelvärde (symbol) ± standardfel till medelvärde (felstaplar).

Figur 1 Genomsnittlig förändring av HbA_{1c} per behandlingsvecka (övre) och kroppsvikt per behandlingsvecka (undre) – COMBINE 1

Tabell 3 Resultat från en öppen (52-veckor) klinisk studie som jämförde insulin icodec/semaglutid en gång i veckan med insulin icodec en gång i veckan hos deltagare med typ 2-diabetes mellitus som var otillräckligt kontrollerad med dagligt basinsulin – COMBINE 1

	Insulin icodec/semaglutid	Insulin icodec
N (Fullständig analysuppsättning)	646	645
HbA_{1c} (%)		
Baseline (medelvärde)	8,22	8,22
Studiens slut*	6,67	7,33
Förändring från baseline vid vecka 52*	-1,55	-0,89
Beräknadskillnad [95 % CI]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c}-mål		
< 7 % utan hypoglykemi på nivå 2 eller 3 och utan ökning av kroppsvikt	55,7	10,2
Beräknad oddskvot [95 % CI]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	

	Insulin icodec/semaglutid	Insulin icodec
Fasteplasmaglukos (FPG) (mmol/l)		
Studiens slut*	6,92	7,06
Förändring från baseline vid vecka 52*	-1,68	-1,54
Beräknad skillnad [95 % CI]	-0,14 [-0,38; 0,10] ^b	
Tid inom intervallet 3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl) (%)		
Vecka 48–52*	73,3	61,8
Beräknad skillnad [95 % CI]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Kroppsvikt (kg)		
Baseline (medelvärde)	83,67	85,26
Förändring från baseline vid vecka 52*	-3,70	1,89
Beräknad skillnad [95 % CI]	-5,59 [-6,14; -5,04] ^a	
Frekvens av hypoglykemiska episoder per PYE*		
Nivå 2 eller nivå 3 (% av patienter*)	7,1	20,8
Frekvens av hypoglykemi	0,153	0,68
Beräknad frekvenskvot [95 % CI]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	
Basinsulindos en gång i veckan (E)		
Vecka 50-52 (medelvärde)*	182	355
Beräknad skillnad [95 % CI]	-172 [-190; -155] ^b	

PYE = patientår av exponering

*Medelvärde enligt minstakvadratmetod (least squares, LS)

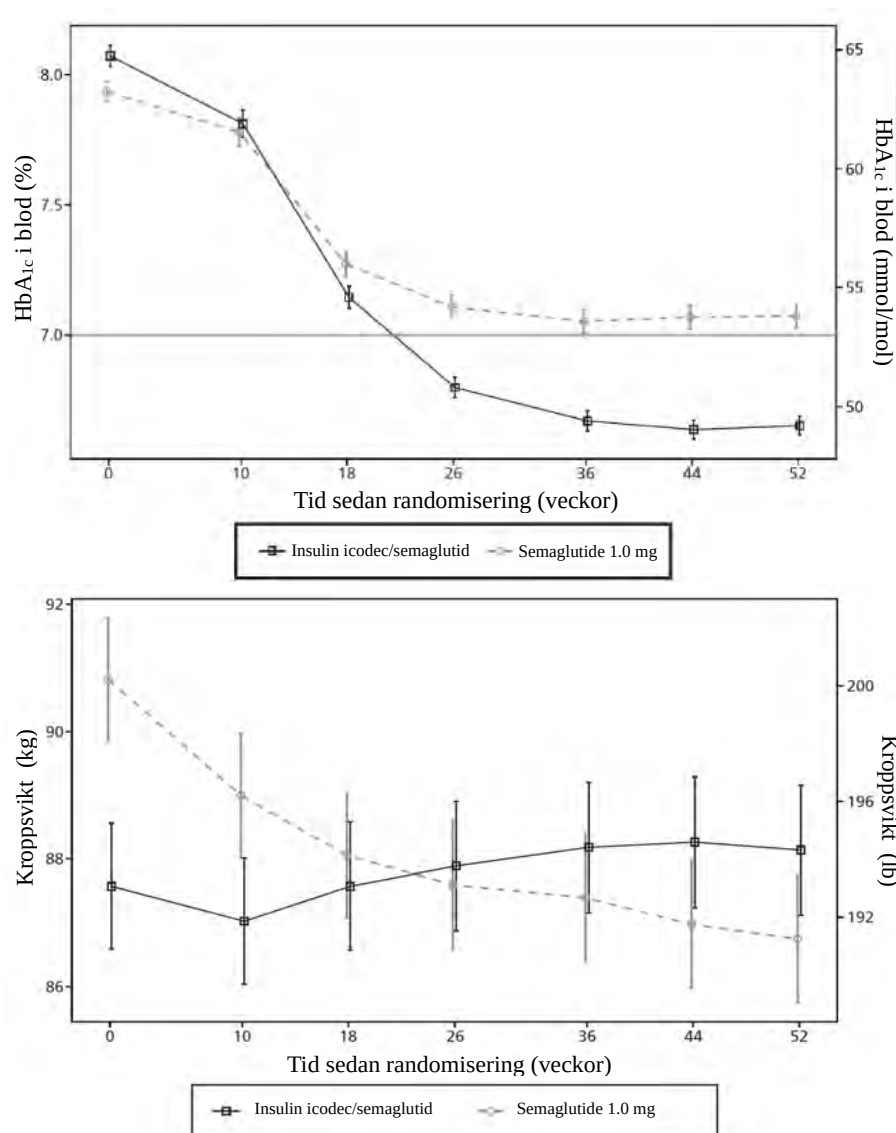
^a Kontrollerat för multiplicitet

^b Inte kontrollerat för multiplicitet

^c 11,5 % motsvarar cirka 166 minuter mer inom intervallet per dag

Byte från GLP-1-receptoragonist: insulin icodec/semaglutid jämfört med GLP-1-receptoragonist (studie 4592-COMBINE 2)

I en 52 veckors randomiserad, öppen klinisk studie jämfördes säkerheten och effekten av insulin icodec/semaglutid med semaglutid en gång i veckan hos patienter med typ 2-diabetes mellitus som hade otillräcklig glykemisk kontroll vid behandling med en GLP-1-receptoragonist. Studien utvärderade effekten av båda behandlingarna med (95,6 %) eller utan (4,4 %) perorala diabetesläkemedel. Vid baseline hade patienterna en genomsnittlig diabetesduration på 12,64 år, ett genomsnittligt HbA_{1c} på 8,0 % och ett genomsnittligt BMI på 31,11 kg/m².



Medelvärde (symbol) $\pm$ standardfel till medelvärde (felstaplar).

Figur 2 Genomsnittlig förändring av HbA_{1c} per behandlingsvecka (övre) och kroppsvikt per behandlingsvecka (undre) – COMBINE 2

Tabell 4 Resultat från en öppen (52-veckors) klinisk studie som jämförde insulin icodec/semaglutid med semaglutid en gång i veckan hos deltagare med typ 2-diabetes mellitus som var otillräckligt kontrollerad med en GLP-1-receptoragonist – COMBINE 2

	Insulin icodec/semaglutid	Semaglutid 1 mg
N (Fullständig analysuppsättning)	342	341
HbA_{1c} (%)		
Baseline (medelvärde)	8,07	7,93
Studiens slut*	6,65	7,10
Förändring från baseline vid vecka 52*	-1,35	-0,90
Beräknad skillnad [95 % CI]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c}-mål		
< 7 % utan hypoglykemi på nivå 2 eller 3 och utan ökning av kroppsvikt vid vecka 52*	30.2	40.5
Beräknad oddskvot [95 % CI]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	

	Insulin icodec/semaglutid	Semaglutid 1 mg
Fasteplasmaglukos (FPG) (mmol/l)		
Studiens slut*	6,98	8,05
Förändring från baseline*	-2,48	-1,41
Breäknad skillnad [95 % CI]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Kroppsvikt (kg)		
Baseline (medelvärde)	87,58	90,82
Förändring från baseline vid vecka 52*	0,84	-3,70
Beräknad skillnad [95 % CI]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
Frekvens av hypoglykemiska episoder per PYE*		
Nivå 2 eller nivå 3 (% av patienter*)	3,5	3,8
Frekvens av hypoglykemi	0,0399	0,0334
Beräknad frekvenskvot [95 % CI]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

PYE = patientår av exponering

* Medelvärde enligt minstakvadratmetod (least squares, LS)

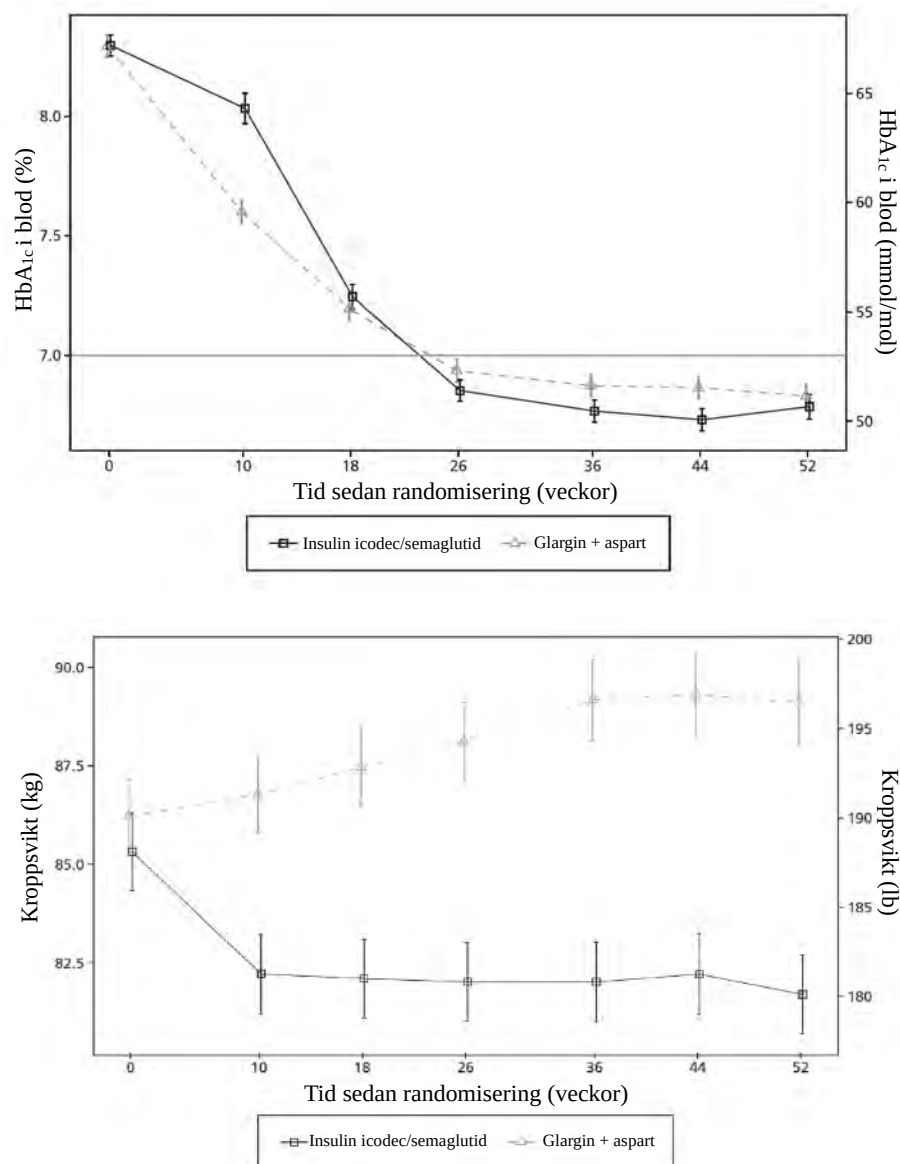
^a Kontrollerat för multiplicitet

^b Inte kontrollerat för multiplicitet

Byte från insulinregim inklusive basinsulin: insulin icodec/semaglutid jämfört med basal/bolus insulinregim (studie 4593-COMBINE 3)

En 52 veckors randomiserad, öppen klinisk studie genomfördes på patienter med typ 2-diabetes mellitus som var otillräckligt kontrollerad med basinsulin. Patienterna randomiserades till insulin icodec/semaglutid eller basal/bolus insulinregim, alla med (95,3 %) eller utan (4,7 %) perorala diabetesläkemedel. Basal/bolus insulinregimen bestod av dagligt basinsulin (insulin glargin 100 enheter/ml) i kombination med bolusinsulin (insulin aspart). Vid baseline hade patienterna en genomsnittlig diabetesduration på 14,42 år, ett genomsnittligt HbA_{1c} på 8,30 % och ett genomsnittligt BMI på 30,39 kg/m².

De viktigaste resultaten av studien visas i figur 3 och tabell 5.



Medelvärde (symbol) ± standardfel till medelvärde (felstaplar).

Figur 3 Genomsnittlig förändring av HbA_{1c} per behandlingsvecka (övre) och kroppsvikt per behandlingsvecka (undre) – COMBINE 3

Tabell 5 Resultat från en öppen (52-veckors) klinisk studie som jämförde insulin icodec/semaglutid en gång i veckan med dagligt insulin glargin kombinerat med insulin aspart hos deltagare med typ 2-diabetes mellitus som var otillräckligt kontrollerad med dagligt basinsulin – COMBINE 3

	Insulin icodec/semaglutid	Basal/bolus insulinregimen
N (Fullständig analysuppsättning)	340	339
HbA_{1c} (%)		
Baseline (medelvärde)	8,30	8,29
Studiens slut*	6,83	6,89
Förändring från baseline vid vecka 52*	-1,47	-1,40
Beräknad skillnad [95 % CI]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
Patienter (%) som uppnådde HbA_{1c}-mål		
< 7 % utan hypoglykemi på nivå 2 eller 3 och utan ökning av kroppsvikt*	50,1	5,95
Beräknad oddskvot [95 % CI]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	

	Insulin icodec/semaglutid	Basal/bolus insulinregimen
Fasteplasmaglukos (FPG) (mmol/l)		
Studiens slut*	7,12	7,10
Förändring från baseline vid vecka 52*	-1,56	-1,58
Beräknad skillnad [95 % CI]	0,02 [-0,34; 0,38] ^c	
Tid inom intervallet 3,9–10,0 mmol/l (70–180 mg/dl) (%)		
Vecka 48–52*	68,6	66,4
Beräknad skillnad [95 % CI]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{c, d}	
Kroppsvikt (kg)		
Baseline (medelvärde)	85,32	86,22
Förändring från baseline vid vecka 52*	-3,56	3,16
Beräknad skillnad [95 % CI]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^b	
Frekvens av hypoglykemiska episoder per PYE*		
Nivå 2 eller nivå 3 (% av patienter*)	10,0	58,5
Frekvens av hypoglykemi	0,257	2,18
Beräknad frekvenskvot [95 % CI]	0,12 [0,08; 0,17] ^b	
Insulindos en gång i veckan (totalt) (E)		
Vecka 50-52 (medelvärde)*	196	466 ^e
Beräknad skillnad [95 % CI]	-270 [-303; -236] ^b	

PYE = patientår av exponering.

* Medelvärde enligt minstakvadratmetod (least squares, LS)

^a Kontrollerat för multiplicitet. Icke-inferioritetsmarginal 0,3 %-enheter.

^b Kontrollerat för multiplicitet.

^c Inte kontrollerat för multiplicitet.

^d 2,21 % motsvarar cirka 31 minuter mer inom målintervallet per dag.

^e Total veckovis insulindos för jämförelseläkemedelt inkluderade bolus- och basalinsulin.

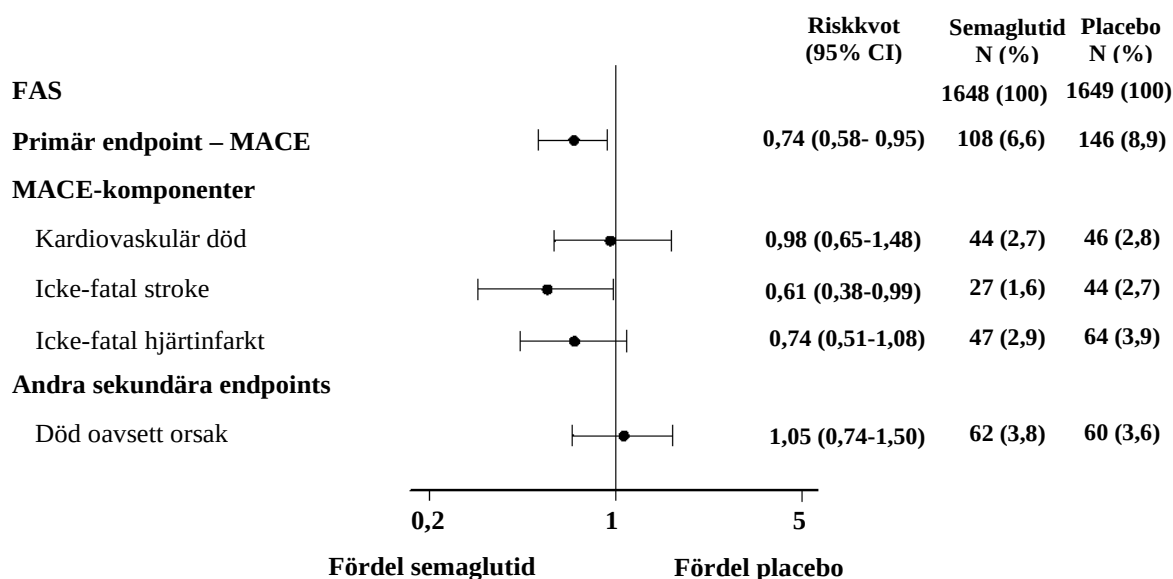
Kardiovaskulära resultat i SUSTAIN-programmet (semaglutid)

Inga kliniska studier på kardiovaskulära utfall har genomförts med insulin icodec/semaglutid. Effekten av semaglutid, en monokomponent av insulin icodec/semaglutid, på kardiovaskulära händelser i vuxna med typ 2-diabetes mellitus och fastställd kardiovaskulär (CV) sjukdom eller risk för CV, utvärderades i SUSTAIN 6-studien (kardiovaskulär utfallsstudie med subkutant semaglutid en gång i veckan).

SUSTAIN 6-studien var en 104 veckors placebokontrollerad, dubbelblind studie med 3 297 patienter med typ 2-diabetes mellitus med hög kardiovaskulär risk. Dessa patienter randomiserades till antingen subkutant semaglutid 0,5 mg en gång i veckan, subkutant semaglutid 1 mg en gång i veckan eller motsvarande placebo i tillägg till standardvård som därefter följdes i 2 år.

Studiepopulationen fördelades efter ålder enligt följande: 1 598 patienter (48,5 %) ≥ 65 år, 321 (9,7 %) ≥ 75 år och 20 (0,6 %) ≥ 85 år. Det fanns 2 358 patienter med normal eller lindrigt nedsatt njurfunktion, 832 med måttligt och 107 med svårt nedsatt njurfunktion eller terminal njursjukdom. 61 % var män, medelåldern var 65 år och genomsnittligt BMI var 33 kg/m². Den genomsnittliga diabetesdurationen var 13,9 år.

Den primära endpointen var tid från randomisering till första förekomst av en allvarlig negativ kardiovaskulär händelse (MACE): kardiovaskulär död, icke-fatal hjärtinfarkt eller ickefatal stroke (figur 4).



Figur 4 Forest-diagram: analyser av tid till första förekomst av det sammansatta resultatet, dess komponenter och alla dödsorsaker (SUSTAIN 6)

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för insulin icodec/semaglutid för alla grupper av den pediatrika populationen för typ 2-diabetes mellitus (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Immunogenicitet

Hos patienter med typ 2-diabetes mellitus inducerade behandling med insulin icodec/semaglutid utveckling av anti-läkemedelsantikroppar (ADA) mot både subkutan insulin icodec och semaglutid. Hos tidigare insulinnaiva patienter utvecklade 68,2 % anti-insulin icodec-antikroppar (COMBINE 2). Hos patienter som tidigare behandlats med insulin utvecklade 72,5 % anti-insulin icodec-antikroppar (COMBINE 1). De flesta patienter som var positiva för anti-insulin icodec-antikroppar korsreagerade också med humant insulin. ADA-titrarna toppade tidigt efter 6–10 veckors behandling och avtog därefter.

Insulin-icodec-antikroppar verkade inte vara förknippade med någon ökad risk för reaktioner vid injektionsstället, överkänslighet eller hypoglykemiska episoder. På grund av det begränsade antalet fall kunde inga bestämda slutsatser dras angående korrelation mellan förändring i antikroppstitrar från baseline och effektparametrar. Immunogenicitetsresultaten efter 26 veckor i det kliniska utvecklingsprogrammet för insulin icodec indikerade dock inte på något samband mellan förändring av insulin icodec-antikroppar och effektparametrar.

Utveckling av anti-semaglutid-antikroppar vid behandling med insulin icodec/semaglutid förekom i sällsynta fall, då endast 1,4 % utvecklade anti-semaglutid-antikroppar, främst av övergående natur. Antalet fall var för lågt för att möjliggöra korrekt bedömning av samband med effekt- och säkerhetsparametrar. I det kliniska utvecklingsprogrammet för subkutan semaglutid identifierades ingen effekt på semaglutidexponering, HbA_{1c} eller semaglutidsäkerhetsprofil och inget samband med immunogenicitetsrelaterade biverkningar kunde påvisas.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Följande återspeglar de farmakokinetiska egenskaperna hos insulin icodec/semaglutid, såvida inte angivna data kommer från administrering av enbart insulin icodec eller semaglutid.

Den farmakokinetiska profilen för insulin icodec/semaglutid överensstämmer med dosering en gång i veckan, och klinisk steady state-koncentration av insulin icodec och semaglutid uppnås efter 3–4 veckors administrering en gång i veckan.

Effekten av ADA anses inte vara kliniskt relevant för farmakokinetik med semaglutid eller insulin icodec.

Absorption

I kliniska farmakologistudier påverkades inte den totala exponeringen (relativ biotillgänglighet) av insulin icodec och semaglutid på ett kliniskt relevant sätt när de administrerades som insulin icodec/semaglutid jämfört med separat administrering av insulin icodec och semaglutid.

Inga kliniskt relevanta skillnader observerades i den uppskattade maximala koncentrationen och tiden till maximal koncentration av insulin icodec efter administrering av insulin icodec/semaglutid och separat administrering av insulin icodec.

Den maximala koncentrationen av semaglutid var högre (upp till 2 g-faldigt efter engångsdos och uppskattad till 1,5 faldigt vid steady state), och tid till maximal koncentration inträffade tidigare efter administrering av insulin icodec/semaglutid jämfört med separat administrering av semaglutid.

Distribution

Insulin icodec och semaglutid är i stor utsträckning bundna till plasmaproteiner (> 99 % för båda).

Metabolism

Nedbrytningen av insulin icodec liknar den för humant insulin. Alla metaboliter som bildas är inaktiva.

Semaglutid metaboliseras i stor utsträckning genom proteolytisk klyvning av peptidkedjan och sekventiell beta-oxidation av fettsyrens sidokedja. Det enzymneutrala endopeptidaset (NEP) förväntas vara involverat i semaglutids metabolism.

Eliminering

Insulin icodec och semaglutid har en halveringstid vid eliminering på cirka 1 vecka efter subkutan administrering.

I en klinisk studie med en subkutan engångsdos radioaktivt märkt semaglutid fann man att de primära utsöndringsvägarna för semaglutidrelaterat material var via urin och feces. Cirka 2/3 av det semaglutidrelaterade materialet utsöndrades via urin och cirka 1/3 i feces. Cirka 3 % av dosen utsöndrades som intakt semaglutid via urin. Hos patienter med typ 2-diabetes var clearance av semaglutid cirka 0,05 l/timme. Med en halveringstid vid eliminering på cirka 1 vecka kommer semaglutid att finnas kvar i cirkulationen i cirka 5 veckor efter den sista dosen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Insulin icodec-exponeringen ökar proportionellt med dosen insulin icodec/semaglutid inom det studerade dosintervallet (40–350 E). Semaglutid-exponeringen ökar ungefär proportionellt med dosen insulin icodec/semaglutid inom det studerade dosintervallet (0,1–1 mg).

Särskilda populationer

Ålder, kön och etniskt ursprung

Ålder (22–87 år), kön, ras (vit, svart eller afroamerikan, kines, japan och annan asiat) och etnicitet (latinamerikan eller latino, icke-latinamerikan eller -latino) hade ingen kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för insulin icodec/semaglutid baserat på resultat från en populationsfarmakokinetisk analys.

Nedsatt njurfunktion

Sammantaget, baserat på populationsfarmakokinetisk analys, bevaras de farmakokinetiska egenskaperna hos insulin icodec och semaglutid efter administrering av insulin icodec/semaglutid och det finns ingen kliniskt relevant skillnad mellan deltagare med normal njurfunktion och patienter med nedsatt njurfunktion, även om erfarenheten från patienter med terminal njursjukdom är begränsad.

Insulin icodec

Det finns ingen skillnad i farmakokinetiken för insulin icodec mellan friska deltagare och patienter med nedsatt njurfunktion.

Semaglutid

Nedsatt njurfunktion påverkar inte farmakokinetiken för semaglutid på ett kliniskt relevant sätt. Detta visades med en engångsdos på 0,5 mg subkutant semaglutid till patienter med varierande grad av nedsatt njurfunktion (lindrig, måttlig, svår eller patienter i dialys) jämfört med deltagare med normal njurfunktion. Detta visades även hos deltagare med typ 2-diabetes mellitus och med nedsatt njurfunktion baserat på data från kliniska fas 3a-studier, även om det fanns begränsad erfarenheten av patienter med terminal njursjukdom.

Nedsatt leverfunktion

Insulin icodec

Det finns ingen skillnad i farmakokinetiken för insulin icodec mellan friska deltagare och patienter med nedsatt leverfunktion.

Semaglutid

Nedsatt leverfunktion har ingen effekt på exponeringen för semaglutid. Farmakokinetiken för semaglutid utvärderades i patienter med varierandegrad av nedsatt leverfunktion (lindrig, måttlig, svår) jämfört med deltagare med normal leverfunktion i en klinisk studie med en engångsdos på 0,5 mg subkutant semaglutid.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data för insulin icodec/semaglutid visade inga särskilda säkerhetsproblem för människa baserat på studier av toxicitet vid upprepade doser.

Insulin icodec

Icke-kliniska datan för monokomponent insulin icodec visar inga särskilda säkerhetsproblem för människa baserat på studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering och reproduktionstoxicitet. Förhållandet mellan mitogen och metabolisk potens för insulin icodec är jämförbart med det för humant insulin.

Semaglutid

Icke-kliniska data för monokomponent semaglutid visar inga särskilda säkerhetsproblem för människa baserat på studier av säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering eller genotoxicitet.

Icke-dödliga C-cellstumörer i sköldkörteln som observerats hos gnagare är en klasseffekt för GLP-1-receptoragonister. I 2 åriga karcinogenicitetsstudier på råttor och möss orsakade semaglutid C-cellstumörer i sköldkörteln vid kliniskt relevanta exponeringar. Inga andra behandlingsrelaterade tumörer observerades. C-cellstumörer hos gnagare orsakas av en icke-gentoxisk, specifik GLP-1-receptormedierad mekanism som gnagare är särskilt känsliga för. Relevansen för människa anses vara låg, men kan inte helt uteslutas.

I fertilitetsstudier på råttor påverkade semaglutid inte parningsförmågan eller hanarnas fertilitet. Hos honråttor observerades en ökning av brunstcykelns längd och en liten minskning av gulkroppar (ägglossningar) vid doser som förknippas med viktnedgång hos modern.

I embryofetala utvecklingsstudier på råttor orsakade semaglutid embryotoxicitet under kliniskt relevanta exponeringar. Semaglutid orsakade en markant minskning av moderns kroppsvikt och minskad embryonal överlevnad och tillväxt. Hos foster observerades större skelett- och visceral missbildningar, inklusive effekter på långa ben, revben, kotor, svans, blodkärl och hjärnventriklar. Mekanistiska utvärderingar indikerade att embryotoxiciteten involverade en GLP-1-receptormedierad försämring av näringstillförseln till embryot genom råttans gulesäck. På grund av artskillnader i gulesäckens anatomi och funktion, och på grund av bristen på GLP-1-receptoruttryck i gulesäcken hos icke-mänskliga primater, anses det osannolikt att denna mekanism är relevant för människa. En direkt effekt av semaglutid på fostret kan dock inte uteslutas.

I utvecklingstoxikologiska studier i kaniner och cynomolgusapor observerades en ökad dräktighetsförlust och en något ökad incidens av fostermissbildningar vid kliniskt relevanta exponeringar. Resultaten sammanföll med en markant viktnedgång hos modern på upp till 16 %. Det är okänt om dessa effekter är relaterade till moderns minskade födointag som en direkt GLP-1-effekt.

Postnatal tillväxt och utveckling utvärderades hos cynomolgusapor. Ungarna var något mindre vid födseln men återhämtade sig under amningsperioden.

Hos juvenila råttor orsakade semaglutid fördröjd könsmognad hos både hanar och honor. Denna fördröjningar hade ingen inverkan på fertilitet eller reproduktionsförmåga hos något av könen, eller på honornas förmåga att upprätthålla graviditeten.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Zinkacetat
Glycerol (E 422)
Fenol
Metakresol
Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering) (E 524)
Saltsyra (för pH-justering (E 507))
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

Kyinsu får aldrig tillsättas till infusionsvätskor.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Hållbarhet efter första öppnande av injektionspennan

Efter första öppnande eller när det medförs som reserv får läkemedlet förvaras i högst:

- 6 veckor Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (0,43 ml).
- 8 veckor Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna (1,5 ml och 1 ml).

Förvaras vid högst 30 °C.

Kan förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Förvaras med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Före påbörjad användning:

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas. Förvaras inte nära kylelementet.

Förvaras med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt.

Efter påbörjad användning eller vid medförande som reserv

Förvaringsanvisningar efter påbörjad användning se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

0,43 ml, 1 ml eller 1,5 ml injektionsvätska i en cylinderampull (typ I-glas) med en kolv (klorobutyl) och en laminerad gummiförslutning (bromobutyl) i en förfylld injektionspenna av multidostyp tillverkad i polypropen, polyoxymetylen, polykarbonat-akrylnitrilbutadienstyren och akrylnitrilbutadienstyren, som kastas när den är tom.

Den förfyllda injektionspennan är utformad för att användas tillsammans med 30G, 31G och 32G injektionsnålar för engångsbruk med en längd på upp till 8 mm.

Injektionspennans kropp är grön och etiketten är rosa med en blåfärgad ruta som markerar styrkan. Ytterförpackningen är rosa med substansens styrka angiven i en blåfärgad ruta.

Förpackningsstorlekar

Kyinsu förfylld injektionspenna innehållande 300 enheter insulin icodec och 0,86 mg semaglutid i 0,43 ml lösning

- 1 förfylld injektionspenna utan injektionsnålar.
- 1 förfylld injektionspenna med 6 NovoFine Plus injektionsnålar för engångsbruk.

Kyinsu förfylld injektionspenna innehållande 700 enheter insulin icodec och 2 mg semaglutid i 1 ml lösning

- 1 förfylld injektionspenna utan injektionsnålar.
- 1 förfylld injektionspenna med 9 NovoFine Plus injektionsnålar för engångsbruk.

Kyinsu förfylld injektionspenna innehållande 1 050 enheter insulin icodec och 3 mg semaglutid i 1,5 ml lösning

- 1 förfylld injektionspenna utan injektionsnålar.
- 1 förfylld injektionspenna med 9 NovoFine Plus injektionsnålar för engångsbruk.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Detta läkemedel är endast avsett för personligt bruk.

Kyinsu får inte användas om lösningen inte är klar och färglös eller nästan färglös.

Kyinsu som varit fryst får inte användas.

En ny injektionsnål måste alltid sättas på före varje användning. Injektionsnålar får aldrig återanvändas. Injektionsnålarna måste kasseras omedelbart efter användning. I händelse av tilltäppta injektionsnålar måste patienterna följa instruktionerna som beskrivs i bruksanvisningen i slutet av bipacksedeln.

En utförlig bruksanvisning finns i slutet av bipacksedeln.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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 FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu/en>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DE AKTIVA SUBSTANSERNA AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DE AKTIVA SUBSTANSERNA AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiva substanser av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter (PSURs)**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännande för försäljning skaföre lansering tillhandahålla en utbildningsguide till alla patienter som kommer att behandlas med Kyinsu.

Utbildningsmaterialet syftar till att öka medvetenheten och beskriva de viktigaste användningsområdena för att minimera risken för felaktig medicinering och förväxling vid byte från annan injicerbar diabetesbehandling till Kyinsu en gång i veckan hos vuxna med typ 2-diabetes mellitus.

Utbildningsmaterialet innehåller information och instruktioner relaterade till följande viktiga aspekter:

För felaktig medicinering i samband med byte från annan injicerbar diabetesbehandling:

- Instruktioner som anger att dosjusteringen för Kyinsu skiljer sig från andra injicerbara diabetesbehandlingar.
- Instruktioner om att strikt följa den veckovisa doseringsregimen som ordinerats av hälso- och sjukvårdspersonal.
- Instruktioner om att kontrollera hur många dossteg som valdes innan veckodosen injiceras.
- Instruktioner om att alltid använda dosräknaren och dospekaren för att välja dos. Räkna inte pennklicken för att välja dos.

För felaktig medicinering på grund av förväxling:

- Instruktioner om att alltid kontrollera produktetiketten före varje injektion för att undvika oavsiktlig förväxling mellan Kyinsu och andra injicerbara diabetesbehandlingar.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska komma överens med den nationella myndigheten i varje medlemsstat om det slutgiltiga innehållet i utbildningsmaterialet samt en kommunikationsplan före distribution av utbildningsmaterialet i medlemsstaten.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna
insulin icodec/semaglutid

2. DEKLARATION AV AKTIVA SUBSTANSER

1 ml lösning innehåller 700 enheter insulin icodec och 2 mg semaglutid.

Varje förfylld injektionspenna innehåller 300 enheter insulin icodec och 0,86 mg semaglutid i 0,43 ml lösning.

Varje förfylld injektionspenna innehåller 700 enheter insulin icodec och 2 mg semaglutid i 1 ml lösning.

Varje förfylld injektionspenna innehåller 1 050 enheter insulin icodec och 3 mg semaglutid i 1,5 ml lösning.

10 dossteg innehåller 10 enheter insulin icodec och 0,029 mg semaglutid.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Zinkacetat, glycerol, fenol, metakresol, natriumklorid, natriumhydroxid (för pH-justering), saltsyra (för pH-justering), vatten för injektionsvätskor. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning
FlexTouch

1 x 0,43 ml förfylld injektionspenna

1 x 0,43 ml förfylld injektionspenna med 6 injektionsnålar för engångsbruk

1 x 1 ml förfylld injektionspenna

1 x 1 ml förfylld injektionspenna med 9 injektionsnålar för engångsbruk

1 x 1,5 ml förfylld injektionspenna

1 x 1,5 ml förfylld injektionspenna med 9 injektionsnålar för engångsbruk

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
subkutan användning

en gång i veckan

Injektionspennan visar dossteg.
Ett steg motsvarar 10 dossteg.

Öppna här

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Använd endast lösning som är klar, färglös eller nästan färglös.
Endast avsedd för personligt bruk.
Använd alltid en ny injektionsnål för varje injektion.
Injektionsnålar ingår inte

8. UTGÅNGSDATUM

EXP/

Efter påbörjad användning: Använd inom 6 veckor (förfylld injektionspenna på 0,43 ml)

Efter påbörjad användning: Använd inom 8 veckor (förfyllda injektionspennor på 1 ml och 1,5 ml)

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Får ej frysas.

Efter påbörjad användning:
Förvaras vid högst 30 °C.
Kan förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
Förvaras med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Kassera injektionsnålen på ett säkert sätt efter varje injektion.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU /1/25/1992/001 1 förfylld injektionspenna på 0,43 ml
EU/ 1/25/1992/002 1 förfylld injektionspenna på 0,43 ml med 6 injektionsnålar för engångsbruk
EU 1/25/1992/003 1 förfylld injektionspenna på 1 ml
EU/ 1/25/1992/004 1 förfylld injektionspenna på 1 ml med 9 injektionsnålar för engångsbruk
EU/ 1/25/1992/005 1 förfylld injektionspenna på 1,5 ml
EU/ 1/25/1992/006 1 förfylld injektionspenna på 1,5 ml med 9 injektionsnålar för engångsbruk

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Kyinsu

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSPENNANS ETIKETT

1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

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

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

subkutan användning
en gång i veckan

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. ÖVRIGT

Novo Nordisk A/S

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml injektionsvätska, lösning i förfylld injektionspenna insulin icodec/semaglutid

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Kyinsu är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Kyinsu
3. Hur du använder Kyinsu
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Kyinsu ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Kyinsu är och vad det används för

Kyinsu är ett diabetesläkemedel som innehåller två aktiva substanser:

- Insulin icodec: ett ersättningsinsulin som verkar på samma sätt som naturligt producerat insulin, men som verkar under en längre tid. Det hjälper till att kontrollera mängden blodsocker i din kropp.
- Semaglutid: en substans som verkar som hormonet GLP-1 i din kropp. Det sänker din blodsockernivå när den är för hög.

Kyinsu används för att kontrollera höga blodsockernivåer hos vuxna med typ 2-diabetes som inte kan kontrolleras med basinsulin eller glukagonliknande peptid-1 (GLP-1). Kyinsu används tillsammans med kost, motion och perorala diabetesläkemedel (som tas via munnen) för att behandla diabetes.

2. Vad du behöver veta innan du använder Kyinsu

Använd inte Kyinsu

- om du är allergisk mot insulin icodec, semaglutid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska **innan du använder** Kyinsu om:

- du har typ 1-diabetes - ett tillstånd där kroppen inte producerar tillräckligt med insulin,
- du har diabetesketoacidosis - en komplikation av diabetes som orsakar överskott av syra i blodet.
- du har lågt blodsocker. Detta kan uppkomma när din dos Kyinsu är för hög, om du missar en måltid eller utför oplanerad, ansträngande fysisk träning - följ råden i slutet av denna bipacksedel under "För lågt blodsocker (hypoglykemi)".
- du har högt blodsocker - följ råden i slutet av denna bipacksedel under "För högt blodsocker (hyperglykemi)".

- du har svår hjärtsvikt.
- du tar pioglitazon. När pioglitazon används samtidigt med insulin krävs särskild uppmärksamhet – se ”Andra läkemedel och Kyinsu” nedan.
- du har ögonproblem. Plötslig förbättring av blodsockerkontrollen kan leda till tillfällig försämring av diabetisk ögonsjukdom (retinopati). Denna ögonsjukdom kan orsaka synförlust och blindhet hos personer med diabetes. Tala med din läkare om du har problem med ögonen.

Se till att du använder rätt läkemedel. Kontrollera alltid injektionspennans etikett före varje injektion för att undvika förväxling mellan Kyinsu och andra läkemedel. Användare som är blinda eller har dålig syn bör få hjälp av en person med god syn som är utbildad i att använda den förfyllda injektionspennan.

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska **under behandlingen** med Kyinsu om du har:

- svår och ihållande smärta i magområdet. Detta kan vara ett tecken på inflammerad bukspottkörtel (akut pankreatit).
- förlust av vätska från kroppen (uttorkning), t.ex. vid kräkningar och diarré. Det är viktigt att dricka mycket vätska, särskilt under de första veckorna av behandling med Kyinsu. Detta är särskilt viktigt om du har problem med njurarna.
- hudförändringar vid injektionsstället. Byt injektionsställe regelbundet för att förhindra förändringar i fettvävnaden under huden. Sådana förändringar inkluderar förtjockning eller krympning av huden, eller knutor under huden. Kyinsu kanske inte fungerar särskilt bra om du injicerar i ett område med knutor (se avsnitt 3 ”Hur du använder Kyinsu”). Kontakta din läkare om du för närvarande injicerar i ett område med knutor innan du byter injektionsställe. Din läkare kan råda dig att kontrollera ditt blodsocker mer noggrant och justera dosen av Kyinsu eller andra diabetesläkemedel.

Byte från andra injicerbara diabetesläkemedel

Det är viktigt att du alltid kontrollerar att du injicerar din ordinerade dos när du byter från en daglig eller annat injicerbart diabetesläkemedel som tas en gång i veckan till Kyinsu en gång i veckan. Följ alltid din läkares rekommendation om hur mycket läkemedel du ska injicera (se avsnitt 3). Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker på hur du ska använda Kyinsu.

Mat eller vätska kommer in i lungorna under anestesi

Vissa patienter som tar läkemedel som semaglutid (en av de aktiva substanserna i Kyinsu) har haft problem med att mat eller vätska från magsäcken kommer in i lungorna under narkos eller djup sedering. Tala om för din hälso- och sjukvårdspersonal att du tar Kyinsu innan du genomgår en procedur som kräver narkos (sövning) eller lugnande medel.

Antikroppar mot Kyinsu

Behandling med Kyinsu kan göra att kroppen bildar antikroppar mot insulin eller GLP-1-hormonet. I mycket sällsynta fall kan detta kräva att du ändrar din dos av Kyinsu.

Barn och ungdomar

Ge inte detta läkemedel till barn eller ungdomar under 18 år. Det finns ingen erfarenhet av användning av Kyinsu i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Kyinsu

Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du använder, nyligen har använt eller kan tänkas använda andra läkemedel. Vissa läkemedel påverkar din blodsockernivå och det kan innebära att din dos av Kyinsu måste ändras.

Om du använder **behandling med basinsulin eller GLP-1-receptoragonist** ska du prata med din läkare om när du ska sluta behandlingen med basinsulin och GLP-1-receptoragonist innan du börjar ta Kyinsu.

Nedan följer en lista över de vanligaste läkemedlen som kan påverka din behandling med Kyinsu.

Du kan behöva en lägre dos av Kyinsu om du tar:

- andra läkemedel mot diabetes (tabletter eller som injektion)
- sulfonamider – mot bakteriella infektioner
- anabola steroider (t.ex. testosteron)
- betablockerare – mot högt blodtryck, hjärtsjukdom eller andra sjukdomar. Dessa läkemedel kan göra det svårare att känna igen varningssignalerna för lågt blodsocker (se informationsrutan i slutet av denna bipacksedel under ”Varningssignaler vid för lågt blodsocker”)
- acetylsalicylsyra och läkemedel som kallas salicylater – mot smärta och lindrig feber
- MAO-hämmare – mot depression eller Parkinsons sjukdom
- ACE-hämmare – mot vissa hjärtproblem eller högt blodtryck.

Dessa läkemedel kan leda till att din blodsockernivå sjunker (hypoglykemi) när de används tillsammans med Kyinsu.

Du kan behöva en högre dos av Kyinsu om du tar:

- danazol – läkemedel som påverkar ägglossningen
- antikonceptionsmedel (p-piller) – för födelsekontroll
- sköldkörtelhormoner – mot sköldkörtelsjukdomar
- tillväxthormon – mot tillväxthormonbrist
- glukokortikoider (t.ex. kortison) – mot inflammationer
- sympatomimetika, t.ex. adrenalin, salbutamol eller terbutalin – mot astma
- tiazider – mot högt blodtryck eller om din kropp behåller för mycket vatten (vätskeansamling).

Dessa läkemedel kan leda till att din blodsockernivå stiger (hyperglykemi) när de används tillsammans med Kyinsu.

Warfarin och andra liknande **läkemedel** som tas via munnen **för att minska blodets levringsförmåga**. Du kan behöva göra täta blodprovskontroller för att se hur snabbt ditt blod leverar sig.

Oktreotid och lanreotid – mot akromegali, en sällsynt sjukdom med överproduktion av tillväxthormon. Dessa kan höja eller sänka din blodsockernivå.

Pioglitazon – ett diabetesläkemedel som ges via munnen mot typ 2-diabetes. Vissa patienter med långvarig typ 2-diabetes, hjärtsjukdom eller tidigare stroke utvecklade hjärtsvikt vid behandling med pioglitazon och insulin. Informera din läkare omedelbart vid tecken på hjärtsvikt, såsom andfåddhet, trötthet, vätskeansamling, viktökning eller svullnad runt anklarna.

Kyinsu och alkohol

Din blodsockernivå kan antingen stiga eller sjunka om du dricker alkohol. Du måste kontrollera din blodsockernivå oftare än vanligt när du dricker alkohol.

Graviditet och amning

Detta läkemedel ska inte användas under graviditet, eftersom det inte är känt om det påverkar ett foster. Därför rekommenderas du att använder ett effektivt preventivmedel när du använder detta läkemedel. Om du vill bli gravid ska du tala med din läkare om hur du ska ändra din behandling, eftersom du ska sluta använda detta läkemedel minst 2 månader i förväg.

Det är inte känt om detta läkemedel passerar över till bröstmjölken och en risk för barnet kan inte uteslutas. Därför rekommenderas Kyinsu inte under amning. Din läkare kommer att avgöra om du ska avbryta behandlingen med detta läkemedel eller om du ska sluta amma.

Körförmåga och användning av maskiner

Kyinsu påverkar sannolikt inte din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner, men det ändrar dina blodsockernivåer. För lågt blodsocker eller för högt blodsocker kan påverka din förmåga att köra bil eller använda maskiner. Det kan också minska din koncentrations- eller reaktionsförmåga, vilket kan vara farligt för dig eller andra. Fråga din läkare eller sjuksköterska om råd om:

- du ofta får låg blodsockernivå

- du tycker att det är svårt att känna igen tecken på låg blodsockernivå.

Kyinsu innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du använder Kyinsu

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Kyinsu ges **en gång i veckan**.

- Injicera Kyinsu på samma veckodag. För att hjälpa dig komma ihåg att endast injicera detta läkemedel en gång i veckan, rekommenderas att du antecknar den valda veckodagen i en kalender.
- Du kan använda läkemedlet när som helst under dagen.

Hur mycket du ska injicera

Läkaren kommer att besluta tillsammans med dig:

- hur mycket Kyinsu du behöver varje vecka
- när du behöver kontrollera din blodsockernivå
- när du behöver ändra din dos – din läkare kan ändra din dos baserat på din blodsockernivå
- om din behandling behöver justeras när du använder andra läkemedel.

Högsta rekommenderade veckodos är 350 dossteg.

Hur Kyinsu ska ges

Kyinsu är en förfylld injektionspenna med dosväljare.

- Kyinsu ges som en injektion under huden (subkutan injektion). Det får inte injiceras i en ven eller muskel.
 - De bästa ställena att injicera på är framsidan av låren, överarmarna eller magen.
 - Växla injektionsställe varje gång du injicerar för att minska risken att utveckla knutor eller groppar i huden (se avsnitt 2 och 4).
 - Använd alltid en ny injektionsnål för varje injektion. Återanvändning av injektionsnålar ökar risken för tilltäppta nålar och leder till feldosering. Kassera injektionsnålen på ett säkert sätt efter varje användning.
 - Använd inte en spruta för att ta ut lösningen från injektionspennan för att undvika feldosering eller möjlig överdosering.
- Kyinsu ges i "dossteg". Dosräknaren på injektionspennan visar antalet dossteg.
- Kyinsu förfyllda injektionspennor kan ge följande doser:
 - Den förfyllda injektionspennan om 0,43 ml kan ge från 10 till 300 dossteg i en injektion, i steg om 10 dossteg.
 - Den förfyllda injektionspennan om 1 ml kan ge från 10 till 350 dossteg i en injektion, i steg om 10 dossteg.
 - Den förfyllda injektionspennan om 1,5 ml kan ge från 10 till 350 dossteg i en injektion, i steg om 10 dossteg.
- 10 dossteg innehåller 10 enheter insulin icodec och 0,029 mg semaglutid.

Kontrollera alltid injektionspennans etikett innan du injicerar läkemedlet för att försäkra dig om att du använder rätt injektionspenna.

Om du är blind eller har svårt att läsa dosräknaren på injektionspennan ska du inte använda injektionspennan utan hjälp. Ta hjälp av någon som har god syn och som blivit tränad i hur den förfyllda injektionspennan används.

Innan du använder Kyinsu för första gången kommer din läkare eller sjuksköterska att visa dig hur du ska injicera.

Läs noga bruksanvisningen på andra sidan av denna bipacksedel och använd injektionspennan enligt anvisningarna.

Använd inte Kyinsu

- i infusionspumpar för insulin
- om injektionspennan har skadats eller inte har förvarats korrekt (se avsnitt 5)
- om det finns synliga partiklar – lösningen ska vara klar och färglös.

Om du har problem med njurarna eller levern

Du kan behöva kontrollera din blodsockernivå oftare. Tala med din läkare om förändringar av din dos.

Om du använt för stor mängd av Kyinsu

Ditt blodsocker kan bli lågt eller så kan du må illa eller kräkas. Om ditt blodsocker blir lågt ska du följa råden i slutet av denna bipacksedel under "För lågt blodsocker (hypoglykemi)".

Om du har glömt att använda Kyinsu

- Om det har gått 3 dagar eller mindre efter att du skulle ha injicerat Kyinsu ska du injicera så snart du kommer ihåg det. Injicera sedan nästa dos på din vanliga injektionsdag.
- Om det har gått mer än 3 dagar sedan du skulle ha injicerat Kyinsu ska du injicera så snart du kommer ihåg det. Du ska injicera din nästa dos av Kyinsu en vecka efter du injicerade den missade dosen. Om du vill återgå till din vanliga injektionsdag kan du göra det i samförstånd med din läkare genom att förlänga tiden mellan dina efterföljande doser.

Använd inte dubbel dos för att kompensera en glömd dos.

Om du slutar att använda Kyinsu

Sluta inte att använda Kyinsu utan medgivande från din läkare. Om du slutar att använda Kyinsu kan dina blodsockernivåer öka (hyperglykemi) och du kan utveckla ketoacidosis. Se råden i slutet av denna bipacksedel under "För högt blodsocker (hyperglykemi)".

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta din läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Allvarliga biverkningar

- **Lågt blodsocker (hypoglykemi)** – mycket vanligt (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)
 - Lågt blodsocker kan vara mycket allvarligt.
 - Om din blodsockernivå sjunker för mycket kan du förlora medvetandet.
 - Allvarligt lågt blodsockernivå kan orsaka hjärnskador och vara livshotande.Se till att omedelbart höja din blodsockernivå om du har tecken på lågt blodsocker (se råden under "För lågt blodsocker (hypoglykemi)" i slutet av denna bipacksedel).
- **Skada på näthinnan i ögonen (komplikationer av diabetisk retinopati), vilket kan orsaka synproblem** – vanligt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)
Tala om för din läkare om du får problem med ögonen, till exempel synförändringar, under behandling med detta läkemedel.
- **Hudförändringar där injektionen ges (lipodystrofi, kutan amyloidosis)** – sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)

Om du injicerar detta läkemedel på samma ställe för ofta kan:

- huden skrupna eller bli förtjockad
- knutor bildas under huden på grund av en ansamling av ett protein som kallas amyloid.

Det kan hända att detta läkemedel inte fungerar lika bra om du injicerar i ett område med knutor, eller i ett skrupnat eller förtjockat område. Byt injektionsställe för varje injektion för att förhindra dessa hudförändringar.

- **Allvarliga allergiska reaktioner (anafylaktiska reaktioner)** – sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 användare)
Du måste få omedelbar läkarvård och genast informera din läkare om du får symtom som andningssvårigheter, svullnad i ansikte, läppar, tunga och/eller svalg med svårigheter att svälja och hjärklappning.

Andra biverkningar

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- illamående
- diarré

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- överkänslighetsreaktioner såsom utslag eller klåda
- minskad aptit
- huvudvärk
- yrsel
- hjärklappning
- kräkningar
- magsmärtor
- svullen mage
- förstoppning
- matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- magkatarr (gastrit)
- sur uppstötning eller halsbränna ("gastroesofageal refluxsjukdom")
- rapningar
- gaser (flatulens)
- trötthet
- ökning av pankreaszymer

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- förändring av hur mat eller dryck smakar (dysgeusi)
- inflammation i bukspottkörteln (akut pankreatit)
- fördröjning av magsäckstömningen
- gallsten (kolelitis)
- reaktioner vid injektionsstället
- svullnad på grund av vätskeansamling, särskilt runt vrister och fötter (perifert ödem)

Ingen känd frekvens (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- tarmobstruktion
- svullnad i ansikte, läppar, tunga och/eller svalg med svårigheter att svälja (angioödem)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Kyinsu ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionspennans etikett och kartong efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Före första användning

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas. Förvaras inte nära kylelementet.

Förvara injektionspennan med pennhuven påsatt. Ljuskänsligt.

Efter första användningen eller vid medtagande som reserv

Du kan förvara Kyinsu förfylld injektionspenna i rumstemperatur (högst 30 °C) eller i kylskåp (2 °C till 8 °C) i upp till:

- 6 veckor (förfylld injektionspenna på 0,43 ml) eller
- 8 veckor (förfyllda injektionspennor på 1 ml och 1,5 ml).

Läkemedlet får endast användas om lösningen är klar och färglös eller nästan färglös.

Använd inte detta läkemedel om det har varit fryst.

Förvara injektionspennan med pennhuven på. Ljuskänsligt.

Detta läkemedel är endast avsett för personligt bruk.

En ny injektionsnål måste alltid sättas på före varje injektion.

Injektionsnålarna får aldrig återanvändas. Injektionsnålarna måste kasseras omedelbart efter användning.

I händelse av tilltänkta nålar måste du följa instruktionerna som beskrivs i bruksanvisningen som finns i slutet av denna bipacksedel.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- De aktiva substanserna är insulin icodec och semaglutid. Varje ml lösning innehåller 700 enheter insulin icodec och 2 mg semaglutid.
 - Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml (0,43 ml) innehåller 300 enheter insulin icodec och 0,86 mg semaglutid.
 - Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml (1 ml) innehåller 700 enheter insulin icodec och 2 mg semaglutid.
 - Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml (1,5 ml) innehåller 1 050 enheter insulin icodec och 3 mg semaglutid.
- Övriga innehållsämnen är zinkacetat, glycerol (E 422), fenol, metakresol, natriumklorid, natriumhydroxid (för pH-justering) (E 524), saltsyra (för pH-justering) (E 507) och vatten för injektionsvätskor (se avsnitt 2 “Kyinsu innehåller natrium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Kyinsu är en klar och färglös eller nästan färglös injektionsvätska, lösning i en förfylld injektionspenna.

Den förfyllda injektionspennan är utformad för att användas med 30G, 31G och 32G injektionsnålar för engångsbruk upp till en längd av 8 mm.

Ytterförpackningen är rosa med beredningens styrka angiven i en blåfärgad ruta. Injektionspennans kropp är grön och injektionspennans etikett är rosa med en blåfärgad ruta som markerar beredningens styrka.

Förpackningsstorlekar

- Förpackningsstorlek om 1 förfylld injektionspenna om 0,43 ml (utan injektionsnålar).
- Förpackningsstorlek om 1 förfylld injektionspenna om 0,43 ml (med 6 NovoFine Plus-injektionsnålar för engångsbruk).
- Förpackningsstorlek om 1 förfylld injektionspenna om 1 ml (utan injektionsnålar).
- Förpackningsstorlek om 1 förfylld injektionspenna om 1 ml (med 9 NovoFine Plus-injektionsnålar för engångsbruk).
- Förpackningsstorlek om 1 förfylld injektionspenna om 1,5 ml (utan injektionsnålar).
- Förpackningsstorlek om 1 förfylld injektionspenna om 1,5 ml (med 9 NovoFine Plus-injektionsnålar för engångsbruk).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsvaerd
Danmark

Denna bipacksedel ändrades senast**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <https://www.ema.europa.eu>.

HYPOGLYKEMI OCH HYPERGLYKEMI

Allmänna besvär av diabetesbehandling

För lågt blodsocker (hypoglykemi)

Detta kan hända om du

- dricker alkohol
- använder för mycket Kyinsu
- motionerar mer än vanligt
- äter för lite eller hoppar över en måltid.

Varningssignaler vid för lågt blodsocker – dessa kan komma plötsligt:

- huvudvärk
- hjärklappning
- illamående eller stark hungerkänsla
- kallsvettning eller sval blek hud
- kortvarig synförändring
- darrningar eller nervositet/oroskänslor
- känsla av ovanlig trötthet, svaghet och dåsighet
- sluddrigt tal, förvirring, koncentrationssvårigheter.

Så gör du om du får lågt blodsocker:

- Ät druvsockertabletter eller något annat mellanmål som innehåller mycket socker, som godis, kakor eller fruktjuice (ha alltid med dig druvsockertabletter eller mellanmål med mycket socker i för säkerhets skull).
- Kontrollera om möjligt ditt blodsocker och vila. Du kan behöva kontrollera ditt blodsocker mer än en gång. Detta beror på att en förbättring av ditt blodsocker kanske inte sker direkt.
- Vänta sedan tills tecknen på lågt blodsocker har gått över eller att din blodsockernivå har stabiliserats. Fortsätt sedan med insulinbehandlingen som vanligt.

Så bör andra göra om du förlorar medvetandet

Berätta för alla som du umgås med att du har diabetes. Berätta för dem vad som kan hända om ditt blodsocker blir för lågt, t.ex. att du kan förlora medvetandet.

Berätta för dem att om du skulle förlora medvetandet måste de göra följande:

- vända dig på sidan
- genast se till att du får läkarvård
- **inte** ge dig något att äta eller dricka eftersom du kan kvävas.

Du kan återfå medvetandet snabbare om du får glukagon. Det får bara ges av en person som känner till hur man använder det.

- Om du får glukagon kommer du att behöva socker eller ett mellanmål som innehåller socker så snart du återfår medvetandet.
- Om du inte reagerar på glukagon måste du behandlas på sjukhus.

Om allvarligt lågt blodsocker inte behandlas kan det med tiden orsaka hjärnskador. Dessa kan bli kort- eller långvariga. Lågt blodsocker kan till och med orsaka dödsfall.

Tala med läkare om

- du har fått så lågt blodsocker att du förlorat medvetandet
- du har använt glukagon
- du har haft lågt blodsocker några gånger den senaste tiden.

Dosen för dina Kyinsu-injektioner, dina måltider eller motionsvanor kan behöva ändras.

För högt blodsocker (hyperglykemi)

Detta kan hända om du:

- dricker alkohol
- får en infektion eller feber
- inte har använt tillräckligt med Kyinsu
- äter mer eller motionerar mindre än vanligt
- fortsätter att använda mindre Kyinsu än du behöver
- glömmer att använda Kyinsu eller slutar använda Kyinsu utan att tala med din läkare.

Varningssignaler vid för högt blodsocker – dessa uppstår oftast gradvis:

- törst
- rodnad eller torr hud
- aptitlöshet
- dåsighet eller trötthet
- kissar oftare
- muntorrhet eller fruktluktande (acetonliknande) andedräkt
- illamående eller kräkningar.

Dessa tecken kan tyda på ett mycket allvarligt tillstånd som kallas ketoacidosis. Det innebär en ansamling av syra i blodet eftersom kroppen bryter ner fett i stället för socker. Om det inte behandlas kan det leda till diabeteskoma och så småningom död.

Så gör du om du får för högt blodsocker:

- Testa din blodsockernivå.
- Gör ett ketontest på urinen eller blodet.
- Sök vård omedelbart.

Bruksanvisning

Innan du börjar använda en injektionsnål och Kyinsu injektionsspenna, **läs alltid igenom dessa instruktioner noggrant** och tala med din läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om hur du injicerar Kyinsu korrekt.

Kyinsu är en förfylld injektionsspenna för engångsbruk som innehåller en injektionsvätska, lösning med insulin icodec och semaglutid **(700 enheter + 2 mg)/ml**.

Kyinsu administreras som ´dossteg´.

Injektionsspennan ger doser i steg om 10 dossteg.

Vid en enda injektion kan den förfyllda injektionsspennan ge doser:

- från 10 dossteg motsvarande 10 enheter insulin icodec + 0,029 mg semaglutid
- upp till 350 dossteg motsvarande 350 enheter insulin icodec + 1 mg semaglutid

Dosen får inte omvandlas. Antalet dossteg du väljer motsvaras av det värde som visas på dosräknaren.

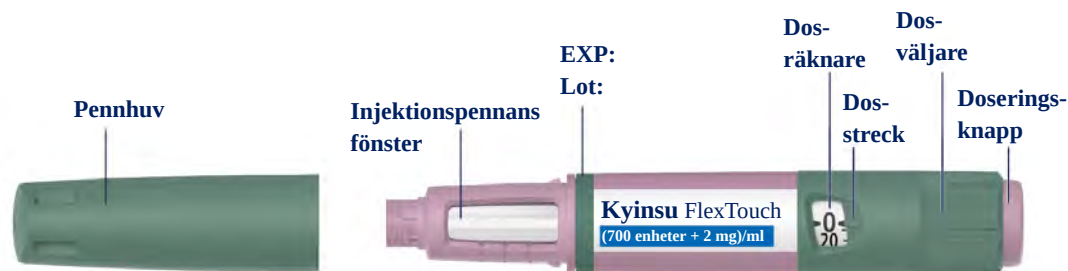
Börja alltid med att kontrollera etiketten på din injektionsspenna för att se till att den innehåller Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml.

Din injektionsspenna är utformad för att användas tillsammans med 30G, 31G och 32G injektionsnålar för engångsbruk upp till en längd av 8 mm.

Injektion en gång i veckan

Kyinsu injektionspenna

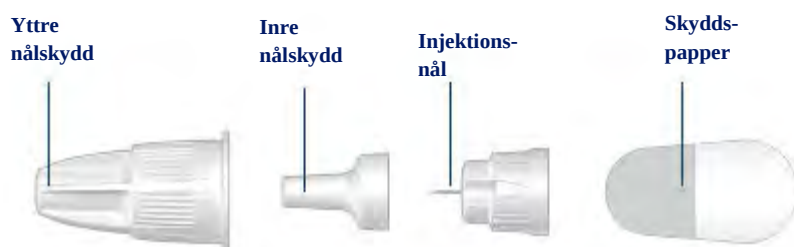
Observera: Din injektionspenna kan skilja sig från det exempel på injektionspenna som visas på bilderna. Dessa instruktioner gäller för alla Kyinsu injektionspennor.



Om injektionsnålarna

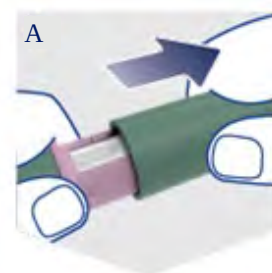
Använd alltid en ny injektionsnål vid varje injektion. Kontrollera flödet enligt beskrivningen i ”Steg 2” och använd en ny nål vid varje injektion. Ta alltid bort nålen efter varje användning.

NovoFine Plus injektionsnål (exempel)

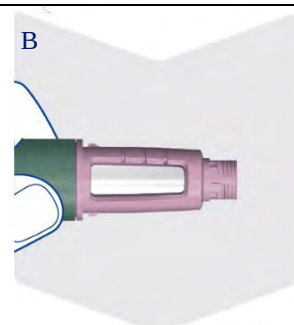


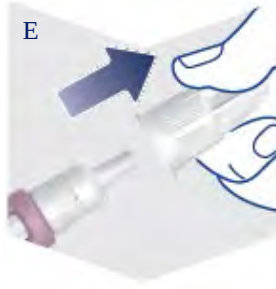
Steg 1 Förbered injektionspennan med en ny nål

- **Kontrollera namn och styrka på injektionspennans etikett** för att vara säker på att din injektionspenna innehåller Kyinsu (700 enheter + 2 mg)/ml.
- **Ta av pennhuv.** Se bild A.



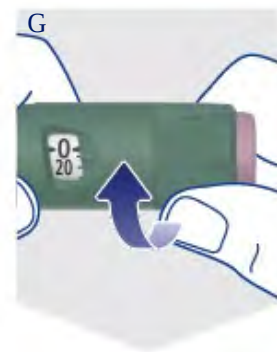
- **Kontrollera alltid att lösningen i injektionspennan är klar och färglös eller nästan färglös.**
- Titta i injektionspennans fönster. Om lösningen ser grumlig ut eller innehåller partiklar ska du inte använda injektionspennan. Se bild B.



• Använd alltid en ny injektionsnål vid varje injektion. • Kontrollera om det finns skador på skyddspappret och det yttre nålskyddet. Om du ser någon skada kan detta påverka steriliteten. Kasta injektionsnålen och använd en ny. • Ta en ny nål och dra av skyddspappret. • Sätt inte på en ny nål på injektionspennan förrän du är redo att ta injektionen. Se bild C.	C 
• Tryck in injektionsnålen rakt i injektionspennan. Skruva tills den sitter fast. Se bild D.	D 
• Injektionsnålen är täckt med två nålskydd. Du måste ta bort båda skydden. Om du glömmar att ta bort båda skydden kommer du inte att injicera något läkemedel. • Dra av det yttre nålskyddet och spara det till senare. Du kommer att behöva det efter injektionen för att kunna ta bort injektionsnålen från injektionspennan på ett säkert sätt. Se bild E. • Dra av det inre nålskyddet och kasta det. Se bild F. • En droppe av lösningen kan synas på nålspetsen. Detta är normalt, men du måste fortfarande kontrollera lösningens flöde före varje injektion. Se Steg 2. • Använd aldrig en böjd eller skadad injektionsnål.	E  F 

Steg 2 Kontrollera flödet före varje injektion

- **Kontrollera alltid flödet före varje injektion.** På så sätt kan du vara säker på att få en fullständig dos av Kyinsu.
- Vrid dosväljaren medurs tills du ser den första markeringen (**10 dossteg**) på dosräknaren. Se bild G.
- Se till att markeringen är i linje med dosstrecket. Se bild H.



- Håll injektionspennan med injektionsnålen uppåt.
- **Håll doseringsknappen intryckt tills dosräknaren visar -0- . -0-** måste vara i linje med dosstrecket.
- **En droppe av lösningen ska synas på nålspetsen.** Droppen visar att injektionspennan är klar att användas. Se bild I.
- **Om det inte syns någon droppe, kontrollera flödet igen.** Detta bör endast göras sex gånger totalt.
- **Om det fortfarande inte syns någon droppe** kan du ha en tilltäppt nål. Byt nål enligt beskrivningen i ”Steg 5” och ”Steg 1”.
- Kontrollera sedan flödet igen.
- **Använd inte injektionspennan** om du fortfarande inte kan se någon droppe av lösningen.



Steg 3 Välj dos

- Kontrollera att dosstrecket är inställt på -0-. Se bild J.
- Vrid på dosväljaren för att välja din avsedda dos enligt anvisningarna från din sjuksköterska eller läkare. Dosräknaren visar den dos som ställts in i dossteg.
- Siffrorna som visas på dosräknaren visar dig din dos.



- **Injektionspennan ger doser i steg om 10 dossteg, vilket innebär att dosen kan ökas med 10 dossteg åt gången.**
- Du kan höra ett ”klick” varje gång du vrider på dosväljaren. Ställ inte in dosen genom att räkna antalet klick du hör.
- Om du väljer fel dos kan du vrida dosväljaren framåt eller bakåt för att få rätt dos.

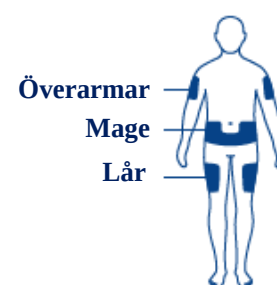
- När din dos är i linje med dosstrecket har du valt din dos. **Se till att du väljer din avsedda dos.**
- Bilderna visar exempel på hur du väljer rätt dos. Se bild K.

- Om dosräknaren stannar innan du når din ordinerade dos, se avsnittet **”Har du tillräckligt med läkemedel?”** under dessa instruktioner.



Välj injektionsställe

- Välj ett injektionsställe på mage (håll ett avstånd på 5 cm från naveln), lår eller överarmar.
- Du kan injicera i samma kroppsområde varje vecka men se till att det inte är på samma ställe som du använde senast.



Steg 4 Injicera dosen

- **För in injektionsnålen helt i huden.** Se bild L.
- **Kontrollera att du kan se dosräknaren. Täck inte över dosräknaren och rör inte vid den med fingrarna.** Detta kan stoppa injektionen.



- **Håll doseringsknappen intryckt tills dosräknaren visar -0-.**
- **Fortsätt att trycka ned doseringsknappen med nålen i huden och räkna långsamt till 6.** -0- måste vara i linje med dosstrecket. Se bild M. Därefter kan du höra eller känna ett klick när dosräknaren går tillbaka till -0-.



- **Ta bort nålen från huden** och släpp sedan doseringsknappen. Se bild N.
- Om du tar bort nålen tidigare kan det hända att det kommer ut en stråle av lösningen från nålspetsen och du har inte fått en full dos.
- Om det sipprar ut blod vid injektionsstället, tryck lätt på området för att stoppa blödningen.
- Det kan synas en droppe lösning vid nålspetsen efter injektionen. Detta är normalt och påverkar inte dosen.



Steg 5 Efter injektionen

- **För försiktigt in nålspetsen i det yttre nålskyddet på en plan yta utan att röra vid injektionsnålen eller det yttre nålskyddet.** Se bild O.
- **När injektionsnålen är täckt, för du försiktigt på det yttre nålskyddet helt och hållet.** Om injektionsnålen inte täcks med det yttre nålskyddet kan det leda till stickskador.



- **Skruva loss injektionsnålen** och kassera den på ett säkert sätt enligt anvisningar från din läkare, sjuksköterska, apotekspersonal eller lokala myndigheter. Se bild P.
- **Försök aldrig sätta tillbaka det inre nålskyddet på injektionsnålen.** Du kan sticka dig på injektionsnålen.
- **Ta alltid bort och kassera nålen omedelbart efter varje injektion för att förhindra tilltäppta nålar, kontaminering, infektion och felaktig dosering.**
- **Förvara aldrig din injektionspenna med nålen fastsatt.**

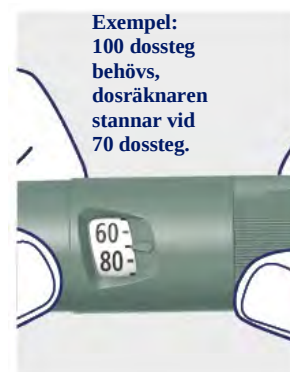


- **Sätt tillbaka pennhuven** på injektionspennan efter varje användning för att skydda lösningen mot ljus. Se bild Q.
- När injektionspennan är tom ska du kassera injektionspennan utan påsatt injektionsnål, enligt anvisningar från din läkare, sjuksköterska, apotekspersonal eller lokala myndigheter.
- Bruksanvisningen och den tomma kartongen kan kastas i hushållsavfallet.



Har du tillräckligt med läkemedel?

- Om dosräknaren stannar innan du har nått din ordinerade dos finns det inte tillräckligt med läkemedel kvar för en hel dos. Siffran som visas på dosräknaren är mängden läkemedel som finns kvar i din injektionspenna.
- Om du behöver mer läkemedel än vad som finns kvar i din injektionspenna kan du dela upp dosen på två olika injektionspennor. Se till att du räknar rätt om du delar upp din dos. Om du är tveksam, ska du kassera den använda injektionspennan och ta hela dosen med en ny injektionspenna.
- Om du delar upp dosen fel injicerar du för lite eller för mycket läkemedel, vilket kan leda till för hög eller för låg blodsockernivå.



Viktig information

- Injektionsnålarna är endast avsedda för engångsbruk. Återanvänd aldrig dina injektionsnålar eftersom det kan leda till tilltäppta injektionsnålar, kontaminering, infektion, läckage av läkemedel och feldosering.
- Var försiktig med injektionspennan. Hårdhänt hantering eller felaktig användning kan orsaka feldosering, vilket kan leda till för hög eller för låg blodsockernivå.
- Vårdpersonal ska vara ytterst försiktig vid hantering av injektionsnålar för att förhindra oavsiktliga nålstickskador och infektion.
- Använd inte denna injektionspenna utan hjälp om du är blind eller har dålig syn och inte kan följa dessa instruktioner. Ta hjälp av någon som har god syn och som blivit tränad i hur man använder Kyinsu injektionspenna.
- Du bör alltid förvara pennan och injektionsnålarna utom syn- och räckhåll för andra, särskilt barn.
- Injicera Kyinsu en gång i veckan. Om du inte använder Kyinsu enligt din ordination kan detta leda till för hög eller för låg blodsockernivå.
- Om du använder mer än en typ av injicerbart läkemedel är det mycket viktigt att kontrollera namnet och koncentrationen på din pennetikett före användning.
- Dela aldrig din injektionspenna eller dina injektionsnålar med någon annan.

Ta hand om injektionspennan

- Frys inte Kyinsu. Använd inte Kyinsu om det har varit fryst. Kassera injektionspennan.
- Se till att inte tappa injektionspennan och låt den inte slås mot hård yta.
- Utsätt inte Kyinsu för direkt solljus.
- Håll Kyinsu borta från värme, mikrovågsugnar och ljus.
- Försök inte att reparera eller ta isär injektionspennan.
- Utsätt inte injektionspennan för damm, smuts eller vätska.
- Du får inte tvätta, blötlägga eller smörja injektionspennan. Om det behövs kan du rengöra den med ett mildt rengöringsmedel och en fuktig trasa.
- På baksidan av denna bruksanvisning kan du läsa om hur du ska förvara din injektionspenna.