ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kyinsu (700 jednostek + 2 mg)/ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 700 jednostek insuliny icodec* oraz 2 mg semaglutydu*.

Jeden wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek insuliny icodec i 0,86 mg semaglutydu w 0,43 ml roztworu.
Jeden wstrzykiwacz zawiera 700 jednostek insuliny icodec i 2 mg semaglutydu w 1 ml roztworu.
Jeden wstrzykiwacz zawiera 1050 jednostek insuliny icodec i 3 mg semaglutydu w 1,5 ml roztworu.

10 dawek jednostkowych zawiera 10 jednostek insuliny icodec i 0,029 mg semaglutydu.

*Otrzymywane w *Saccharomyces cerevisiae* w wyniku rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (FlexTouch).

Przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny izotoniczny roztwór o pH wynoszącym około 7,4.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kyinsu jest wskazany w leczeniu dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 łącznie z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym oraz w skojarzeniu z przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi stosowanymi doustnie.
Wyniki badań uwzględniające leczenie skojarzone, wpływ na kontrolę glikemii oraz badane populacje, patrz punkty 4.4, 4.5 oraz 5.1.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Produkt leczniczy Kyinsu podawany jest podskórnie raz w tygodniu.
Produkt leczniczy Kyinsu należy podawać w tym samym dniu tygodnia. Produkt leczniczy Kyinsu można podawać o dowolnej porze dnia.

Produkt leczniczy Kyinsu podaje się w dawkach jednostkowych.
Dziesięć (10) dawek jednostkowych zawiera 10 jednostek insuliny icodec i 0,029 mg semaglutydu.
Licznik dawki na wstrzykiwaczu pokazuje liczbę dawek jednostkowych.

Maksymalna zalecana dawka tygodniowa wynosi 350 dawek jednostkowych, tj. 350 jednostek insuliny icodec i 1 mg semaglutydu.

Produkt leczniczy Kyinsu należy podawać zgodnie z indywidualnym zapotrzebowaniem pacjenta. Zaleca się optymalizację kontroli glikemii za pomocą dostosowania dawki na podstawie samodzielnych pomiarów stężenia glukozy w osoczu na czczo.

Ze względu na długi okres półtrwania produktu leczniczego Kyinsu, nie zaleca się dostosowywania dawki w trakcie ostrej choroby ani w przypadku krótkotrwałych zmian w poziomie aktywności fizycznej lub stosowanej diecie. W takich sytuacjach należy poinstruować pacjentów, aby skonsultowali się z lekarzem prowadzącym w celu uzyskania dalszych wskazówek dotyczących innych dostępnych modyfikacji, np. przyjmowania glukozy lub zmian dotyczących stosowania innych produktów leczniczych obniżających stężenie glukozy.

Dawka początkowa

U pacjentów rozpoczynających leczenie produktem leczniczym Kyinsu, którzy nie byli wcześniej leczeni insuliną lub którzy byli wcześniej leczeni insuliną, zalecana dawka początkowa wynosi 40 dawek jednostkowych (40 jednostek insuliny icodec i 0,114 mg semaglutydu), następnie dawkę podawaną raz w tygodniu należy dostosować indywidualnie.

W przypadku dodania produktu leczniczego Kyinsu do leczenia pochodną sulfonylomocznika należy rozważyć przerwanie leczenia lub zmniejszenie dawki pochodnej sulfonylomocznika.

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Kyinsu należy przerwać leczenie insuliną bazową lub agonistą receptora GLP-1.

Tabela 1 Rozpoczęcie stosowania produktu leczniczego Kyinsu

Dotychczasowy schemat leczenia	**Czas rozpoczęcia leczenia**	**Dawka początkowa**
Pacjenci wcześniej nieleczeni insuliną, stosujący leczenie w schemacie codziennym (doustne przeciwcukrzycowe produkty lecznicze, agonista receptora GLP-1)	Następny dzień po podaniu ostatniej dawki w dotychczasowym schemacie leczenia.	40 dawek jednostkowych
Pacjenci wcześniej leczeni insuliną (podawaną codziennie)		
Pacjenci wcześniej nieleczeni insuliną, stosujący leczenie w schemacie tygodniowym (agonista receptora GLP-1)	Tydzień po podaniu ostatniej dawki w dotychczasowym schemacie leczenia.	
Pacjenci wcześniej leczeni insuliną (podawaną raz w tygodniu)*	Tydzień po podaniu ostatniej dawki w dotychczasowym schemacie leczenia, na podstawie stężenia glukozy w osoczu na czczo.	

*Nie są dostępne dane kliniczne dotyczące zmiany z insuliny bazowej podawanej raz w tygodniu na produkt leczniczy Kyinsu.

W przypadku zmiany z insuliny bazowej podawanej codziennie na produkt leczniczy Kyinsu, można rozważyć dostosowanie dawki innych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych. Stężenie glukozy we krwi powinno być ściśle monitorowane (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki

Dawkę produktu leczniczego Kyinsu należy dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta. Zaleca się optymalizację kontroli glikemii poprzez dostosowywanie dawki raz w tygodniu na podstawie stężenia glukozy w osoczu na czczo (patrz punkt 5.1).

Dawkę należy dostosować na podstawie samodzielnie monitorowanego stężenia glukozy w osoczu na czczo w dniu dostosowania dawki i w ciągu dwóch dni poprzedzających zmianę dawki.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej. Jeśli upłynęło nie więcej niż 3 dni od daty pominięcia dawki, pacjent może kontynuować ustalony wcześniej schemat dawkowania raz na tydzień.

Jeśli upłynęło więcej niż 3 dni, pominięta dawka również powinna zostać podana jak najszybciej. Schemat dawkowania raz w tygodniu zostanie następnie zmieniony na dzień tygodnia, w którym podano pominiętą dawkę. Jeżeli pacjent chce wrócić do pierwotnego dnia dawkowania, może sukcesywnie wydłużać odstęp pomiędzy kolejnymi dawkami, aby ostatecznie uzyskać ten sam dzień podawania.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku
Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek
Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek zaleca się częstsze monitorowanie stężenia glukozy.
Stosowanie produktu leczniczego Kyinsu nie jest zalecane u pacjentów z chorobą nerek w stadium końcowym, ze względu na ograniczone dane dotyczące semaglutydu podanego oddzielnie (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 5.2). U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby zaleca się częstsze monitorowanie stężenia glukozy.
Doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego Kyinsu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. Leczenie tych pacjentów produktem leczniczym Kyinsu wymaga zachowania ostrożności.

Dzieci i młodzież
Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kyinsu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Wyłącznie do podawania podskórnego.

Produktu leczniczego Kyinsu nie podawać dożylnie, gdyż może to spowodować ciężką hipoglikemię.
Produktu leczniczego Kyinsu nie podawać domięśniowo, gdyż może to wpłynąć na jego wchłanianie.
Produktu leczniczego Kyinsu nie stosować w pompach insulinowych.
Produktu leczniczego Kyinsu nie pobierać do strzykawki z wkładu wstrzykiwacza (patrz punkt 4.4).

Produkt leczniczy Kyinsu podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w udo, ramię lub okolicę brzucha. Miejsca wstrzyknięć należy zmieniać w obrębie tego samego obszaru w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej (patrz punkt 4.4).

Pacjentów należy poinformować, że do każdego wstrzyknięcia trzeba użyć nowej igły. Wielokrotne użycie igieł wstrzykiwacza zwiększa ryzyko blokowania się igieł, co może doprowadzić do podania

zbyt małej dawki produktu. W przypadku zablokowania się igły, pacjent musi postępować zgodnie z instrukcją użycia zamieszczoną na końcu ulotki dla pacjenta (patrz punkt 6.6).

Produkt leczniczy Kyinsu jest dostępny we wstrzykiwaczu.
Na liczniku dawki widoczna jest liczba dawek jednostkowych produktu leczniczego Kyinsu, która zostanie wstrzyknięta.
Ponowne przeliczenie dawki nie jest wymagane.

Wstrzykiwacze z produktem leczniczym Kyinsu mogą zawierać następujące dawki:
- Wstrzykiwacz 0,43 ml dostarcza 10–300 dawek jednostkowych w jednym wstrzyknięciu w odstępach co 10 dawek jednostkowych.
- Wstrzykiwacz 1 ml dostarcza 10–350 dawek jednostkowych w jednym wstrzyknięciu w odstępach co 10 dawek jednostkowych.
- Wstrzykiwacz 1,5 ml dostarcza 10–350 dawek jednostkowych w jednym wstrzyknięciu w odstępach co 10 dawek jednostkowych.

Dalsze informacje dotyczące przygotowania produktu leczniczego do podania znajdują się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Informacje ogólne

Produktu leczniczego Kyinsu nie należy stosować u pacjentów z cukrzycą typu 1 ani w leczeniu cukrzycowej kwasicy ketonowej.

Nie ma doświadczenia dotyczącego leczenia pacjentów z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA).

Hipoglikemia

Hipoglikemia może wystąpić, jeśli dawka produktu leczniczego Kyinsu jest większa niż wymagana (patrz punkty 4.5, 4.8 i 4.9).
Pominięcie posiłku lub nieplanowany duży wysiłek fizyczny mogą prowadzić do hipoglikemii.

Ciężka hipoglikemia może prowadzić do utraty przytomności i (lub) drgawek, a w następstwie do przemijającego lub trwałego zaburzenia funkcji mózgu, a nawet do śmierci.

Objawy hipoglikemii zwykle pojawiają się nagle. Mogą to być: zimne poty, chłodna blada skóra, znużenie, pobudzenie nerwowe lub drżenia, niepokój, nienaturalne uczucie zmęczenia lub osłabienia, stan splątania, zaburzenia koncentracji, senność, uczucie silnego głodu, zaburzenia widzenia, ból głowy, nudności i kołatanie serca.

U pacjentów, u których kontrola glikemii znacznie się poprawiła (np. w wyniku intensywnego leczenia), mogą zmieniać się typowe dla nich objawy zapowiadające hipoglikemię, o czym muszą zostać poinformowani. U pacjentów długo chorujących na cukrzycę objawy zapowiadające hipoglikemię mogą nie występować.

Czynniki zwiększające podatność na hipoglikemię wymagają szczególnie ścisłego monitorowania. Obejmują one zmianę aktywności fizycznej, zmianę diety lub pominięcie posiłków, spożywanie alkoholu, jednoczesne leczenie określonymi innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5), infekcję, zwiększenie wrażliwości na insulinę (np. poprzez usunięcie czynników stresowych lub zmianę masy ciała), zmianę obszaru wstrzyknięcia oraz określone niewyrównane zaburzenia endokrynologiczne.

Przedłużone działanie insulin bazowych może opóźnić powrót do zdrowia po wystąpieniu hipoglikemii. W przypadku wystąpienia epizodu hipoglikemii, pacjentowi należy zalecić dokładne monitorowanie stężenia glukozy we krwi aż do powrotu do zdrowia.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego i ryzyko odwodnienia

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego (patrz punkt 4.8). Należy mieć to na uwadze podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nudności, wymioty i biegunka mogą spowodować odwodnienie, które w rzadkich przypadkach może prowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów o możliwym ryzyku odwodnienia w związku z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego, aby podjęli odpowiednie działania zapobiegające odwodnieniu.

Pacjenci z gastroparezą

U pacjentów z gastroparezą leczonych produktem leczniczym Kyinsu mogą wystąpić działania niepożądane ze strony układu pokarmowego o zwiększonej ciężkości lub nasileniu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Kyinsu w tej grupie pacjentów, a w przypadku ciężkiej gastroparezy stosowanie produktu leczniczego Kyinsu nie jest zalecane (patrz punkt 4.8).

Zachłyśnięcie podczas stosowania znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji

U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu lub głębokiej sedacji i przyjmujących agonistów receptora GLP-1 występowały przypadki zachłystowego zapalenia płuc. Dlatego przed procedurą znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko występowania zawartości resztkowej w żołądku spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka (patrz punkt 4.8).

Hiperglikemia

Podczas zmiany z insuliny bazowej podawanej codziennie, częstość występowania epizodów hiperglikemii była większa w przypadku stosowania produktu leczniczego Kyinsu w porównaniu z insuliną glargine w skojarzeniu z insuliną aspart (4,1% w porównaniu z 1,2%) i insuliną icodec (4,2% w porównaniu z 2,6%). W przypadku produktu leczniczego Kyinsu większość epizodów hiperglikemii zgłaszano podczas pierwszych 12 tygodni leczenia. U pacjentów, którzy w okresie przed badaniem leczeni byli większymi dobowymi dawkami insuliny bazowej (≥ 40 jednostek) i mieli większą wyjściową wartość hemoglobiny glikowanej A_{1c} (HbA_{1c}) (≥ 8,5%), stężenie glukozy w osoczu na czczo zwiększyło się do 3 mmol/l w ciągu pierwszych dwóch tygodni po zmianie na produkt leczniczy Kyinsu, po czym zaczęło się zmniejszać i powróciło do wartości wyjściowych w tygodniu 7-9 , a wartość docelową (< 7,2 mmol) osiągnęło w tygodniu 14-17. Podczas zmiany z insuliny bazowej podawanej codziennie na produkt leczniczy Kyinsu należy uważnie monitorować stężenie glukozy we krwi pacjenta. Początkowe zwiększenie stężenia glukozy w osoczu na czczo ustąpi po ciągłym dostosowywaniu dawki (patrz punkt 4.2).

Nieodpowiednie dawkowanie i (lub) przerwanie stosowania przeciwcukrzycowych produktów leczniczych może prowadzić do hiperglikemii i potencjalnie do cukrzycowej kwasicy ketonowej. Ponadto, choroby współistniejące, zwłaszcza infekcje, mogą doprowadzić do hiperglikemii i w konsekwencji do zwiększenia zapotrzebowania na przeciwcukrzycowe produkty lecznicze.

Zwykle pierwsze objawy hiperglikemii rozwijają się stopniowo w ciągu kilku godzin lub dni. Są to: wzmożone pragnienie, częstsze oddawanie moczu, nudności, wymioty, senność, zaczerwieniona sucha skóra, suchość w ustach, utrata apetytu oraz zapach acetonu w wydychanym powietrzu. Nieleczona hiperglikemia może ostatecznie prowadzić do wystąpienia cukrzycowej kwasicy ketonowej, która może stanowić zagrożenie życia. W przypadku wystąpienia ciężkiej hiperglikemii należy rozważyć podanie insuliny szybkodziałającej.

Ostre zapalenie trzustki

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1, w tym semaglutydu, zaobserwowano występowanie ostrego zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Kyinsu; po potwierdzeniu zapalenia trzustki leczenia produktem leczniczym Kyinsu nie należy wznawiać. Należy zachować ostrożność podczas stosowania u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

Retinopatia cukrzycowa

U pacjentów z retinopatią cukrzycową leczonych insuliną i semaglutydem zaobserwowano wcześniej zwiększone ryzyko wystąpienia powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej. Pacjentów z retinopatią cukrzycową w wywiadzie należy ściśle monitorować i leczyć zgodnie z zaleceniami klinicznymi. Nagła poprawa kontroli glikemii może wiązać się z czasowym nasileniem retinopatii cukrzycowej (patrz punkt 4.8), ale inne mechanizmy nie mogą być wykluczone. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kyinsu u pacjentów z niekontrolowaną i potencjalnie niestabilną retinopatią cukrzycową lub makulopatią, dlatego nie zaleca się stosowania produktu leczniczego Kyinsu w tej grupie pacjentów.

Pacjenci bez retinopatii cukrzycowej w punkcie wyjściowym, patrz punkt 4.8.

Reakcje nadwrażliwości

Natychmiastowe reakcje alergiczne na insulinę icodec lub semaglutyd mogą być zagrożeniem życia.

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu leczniczego Kyinsu, u pacjentów leczonych produktem leczniczym Kyinsu zgłaszano reakcje nadwrażliwości (patrz punkt 4.8).

Lipodystrofia i amyloidoza skórna (reakcje w miejscu wstrzyknięcia)

Pacjentów należy poinformować o konieczności ciągłego zmieniania miejsca wstrzyknięcia, w celu zmniejszenia ryzyka lipodystrofii i amyloidozy skórnej (patrz punkt 4.8). Po wstrzyknięciu insuliny w obszarze występowania takich reakcji niepożądanych, istnieje ryzyko opóźnionego wchłaniania insuliny i pogorszenia kontroli glikemii. Zgłaszano, że nagła zmiana miejsca wstrzyknięcia na obszar niedotknięty zmianami skutkuje wystąpieniem hipoglikemii. Po zmianie miejsca wstrzyknięcia z obszaru występowania takich zmian na obszar niedotknięty zmianami, zaleca się kontrolę stężenia glukozy we krwi. Można też rozważyć dostosowanie dawki przeciwcukrzycowych produktów leczniczych.

Stosowanie pioglitazonu w skojarzeniu z insulinowymi produktami leczniczymi

Zgłaszane przypadki niewydolności serca związane z leczeniem pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną dotyczyły w szczególności pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka rozwoju zastoinowej niewydolności serca. Powinno to być brane pod uwagę w przypadku rozważania leczenia skojarzonego pioglitazonem i produktem leczniczym Kyinsu. Jeśli stosuje się leczenie skojarzone, należy obserwować czy u pacjentów występują przedmiotowe i podmiotowe objawy zastoinowej niewydolności serca, przyrost masy ciała i obrzęki. Należy zaprzestać stosowania pioglitazonu w przypadku nasilenia się objawów kardiologicznych.

Unikanie błędów w leczeniu

W celu uniknięcia pomylenia produktu leczniczego Kyinsu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy podawanymi we wstrzyknięciach, pacjentów należy poinformować o konieczności sprawdzania etykiety wstrzykiwacza przed każdym wstrzyknięciem.

Pacjenci muszą sprawdzić ilość nastawionych jednostek na liczniku dawki wstrzykiwacza. Pacjenci niewidomi lub niedowidzący muszą być poinformowani o konieczności uzyskania pomocy osoby dobrze widzącej, przeszkolonej w zakresie obsługi wstrzykiwacza.

W celu uniknięcia błędów w dawkowaniu oraz ewentualnego przedawkowania, zarówno pacjenci jak i fachowy personel medyczny nigdy nie powinni używać strzykawki w celu pobrania produktu leczniczego z wkładu wstrzykiwacza.

W przypadku zablokowania się igły, pacjent musi postępować zgodnie z instrukcją użycia zamieszczoną na końcu ulotki dla pacjenta.

Zmiana leczenia z innego produktu leczniczego stosowanego w leczeniu cukrzycy podawanego we wstrzyknięciach na produkt leczniczy Kyinsu podawany raz w tygodniu

Podczas zmiany leczenia z innego produktu leczniczego stosowanego w leczeniu cukrzycy podawanego we wstrzyknięciach mogą wystąpić błędy w przyjmowaniu leków, np. przedawkowanie lub błędy w dawkowaniu. Błędy te mogą prowadzić do hipoglikemii, hiperglikemii lub działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego. Pacjentów zmieniających leczenie cukrzycy z produktu we wstrzyknięciach stosowanego codziennie lub innego produktu we wstrzyknięciach stosowanego raz w tygodniu należy poinformować, aby sprawdzali, czy wstrzykują właściwą przepisaną dawkę raz w tygodniu. Pacjentów, którzy nie są pewni co do właściwej dawki, należy poinformować, aby skonsultowali się z lekarzem w celu uzyskania dalszych wskazówek.

Immunogenność

Podawanie produktu leczniczego Kyinsu może powodować powstanie przeciwciał skierowanych przeciwko insulinie icodec i (lub) semaglutydowi. Rzadko w razie obecności takich przeciwciał może być konieczne dostosowanie dawki produktu leczniczego Kyinsu w celu zmniejszenia skłonności do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy, że produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących interakcji między lekami, żywnością i alkoholem a produktem leczniczym Kyinsu. Poniżej przedstawiono interakcje z innymi produktami leczniczymi zidentyfikowane z zastosowaniem poszczególnych substancji czynnych, insuliny icodec i semaglutydu.

Insulina icodec

Wiele produktów leczniczych ma wpływ na metabolizm glukozy.

Produkty, które mogą zmniejszać zapotrzebowanie na insulinę

Przeciwcukrzycowe produkty lecznicze, agoniści receptora GLP-1, pochodne sulfonylomocznika, inhibitory monoaminooksydazy (IMAO), leki blokujące receptory beta-adrenergiczne, inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę (ACEI), salicylany, steroidy anaboliczne i sulfonamidy.

Produkty, które mogą zwiększać zapotrzebowanie na insulinę

Doustne środki antykoncepcyjne, leki tiazydowe, glikokortykosteroidy, hormony tarczycy, leki sympatykomimetyczne, hormon wzrostu i danazol.

Oktreotyd i lanreotyd mogą zarówno zmniejszać jak i zwiększać zapotrzebowanie na insulinę.

Alkohol może nasilać lub zmniejszać hipoglikemizujące działanie insuliny.

Leki blokujące receptory beta-adrenergiczne mogą maskować objawy hipoglikemii.

Semaglutyd

Semaglutyd może powodować opóźnienie opróżniania żołądka i może wpływać na wchłanianie jednocześnie podawanych doustnych produktów leczniczych. Potencjalny wpływ semaglutydu na wchłanianie podawanych jednocześnie doustnych produktów leczniczych badano dla semaglutydu w dawce 1 mg przy ekspozycji w stanie równowagi.

Podczas przeprowadzonej oceny produktów leczniczych (warfaryna i inne pochodne kumaryny, paracetamol, doustne środki antykoncepcyjne, atorwastatyna, digoksyna i metformina) nie zaobserwowano klinicznie istotnych interakcji między lekami. Dlatego też nie ma konieczności dostosowania dawki w przypadku jednoczesnego podawania tych produktów leczniczych z semaglutydem.

- Warfaryna i inne pochodne kumaryny: Po rozpoczęciu leczenia semaglutydem u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny zaleca się częstsze monitorowanie międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalised Ratio, INR). Semaglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na R-warfarynę i S-warfarynę ani wartości C_{max} R-warfaryny i S-warfaryny po podaniu pojedynczej dawki warfaryny (25 mg), a działanie farmakodynamiczne warfaryny zmierzone z zastosowaniem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. International Normalised Ratio, INR) nie zmieniło się w sposób istotny klinicznie. Odnotowano jednak przypadki obniżenia INR podczas jednoczesnego stosowania acenokumarolu i semaglutydu.

- Paracetamol: Semaglutyd opóźnia opróżnianie żołądka, co wykazano podczas badania farmakokinetyki paracetamolu po spożyciu standardowego posiłku. Wartości $AUC_{0-60min}$ oraz C_{max} paracetamolu zmniejszyły się odpowiednio o 27% i 23%, gdy jednocześnie zastosowano semaglutyd w dawce 1 mg. Całkowita ekspozycja na paracetamol (AUC_{0-5h}) nie uległa zmianie. Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu semaglutydu na paracetamol. Nie ma konieczności dostosowywania dawki paracetamolu w przypadku jednoczesnego podawania z semaglutydem.

- Doustne środki antykoncepcyjne: Nie przewiduje się, by semaglutyd zmniejszał skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych, ponieważ semaglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na etynyloestradiol i na lewonorgestrel w stopniu istotnym klinicznie podczas stosowania złożonego doustnego antykoncepcyjnego produktu leczniczego (0,03 mg etynyloestradiolu/0,15 mg lewonorgestrelu) jednocześnie z semaglutydem. Ekspozycja na etynyloestradiol nie uległa zmianie; zauważono wzrost ekspozycji na lewonorgestrel o 20% w stanie równowagi. Wartość C_{max} żadnego ze związków nie uległa zmianie.

- Atorwastatyna: Semaglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na atorwastatynę po podaniu pojedynczej dawki atorwastatyny (40 mg). Wartość C_{max} atorwastatyny zmniejszyła się o 38%, co zostało ocenione jako nieistotne klinicznie.

- Digoksyna: Semaglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na digoksynę ani jej wartości C_{max} po podaniu pojedynczej dawki digoksyny (0,5 mg).

- Metformina: Semaglutyd nie zmienił całkowitej ekspozycji na metforminę ani jej wartości C_{max} po podawaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 3,5 dnia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Brak dostępnych informacji dotyczących wpływu produktu leczniczego Kyinsu na płodność, ciążę i laktację.
Ostrzeżenia i środki ostrożności dla poszczególnych substancji czynnych przedstawiono poniżej.

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie i do 2 miesięcy po okresie stosowania produktu leczniczego Kyinsu.

Ciąża

Brak danych klinicznych dotyczących stosowania insuliny icodec u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach z zastosowaniem insuliny icodec nie wykazały żadnego wpływu na embriotoksyczność i teratogenność.

Dane dotyczące stosowania semaglutydu u kobiet w ciąży są ograniczone. Badania na zwierzętach z zastosowaniem semaglutydu wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Dlatego ze względu na wyniki badań na zwierzętach dotyczących semaglutydu i ograniczone doświadczenie kliniczne produktu leczniczego Kyinsu nie należy stosować w okresie ciąży.

Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub jest w ciąży, należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Kyinsu.
Należy zaprzestać stosowania produktu leczniczego Kyinsu co najmniej 2 miesiące przed planowaną ciążą z uwagi na jego długi okres półtrwania (patrz punkt 5.2).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy insulina icodec przenika do mleka ludzkiego. Dostępne dane farmakodynamiczne/toksykologiczne dotyczące szczurów wykazały przenikanie insuliny icodec do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/niemowląt.

U szczurów w okresie laktacji semaglutyd przenikał do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią.

W związku z tym, ze względu na wyniki uzyskane u szczurów w okresie laktacji dotyczące poszczególnych substancji czynnych, produkt leczniczy Kyinsu nie powinien być stosowany w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie jest znany wpływ insuliny icodec na płodność człowieka. Badania na zwierzętach z zastosowaniem insuliny icodec nie wykazały niepożądanego wpływu na płodność.

Nie jest znany wpływ semaglutydu na płodność człowieka. Semaglutyd nie miał wpływu na płodność samców szczurów. U samic szczurów przy stosowaniu dawek powodujących zmniejszenie masy ciała matki, stwierdzano wydłużenie cyklu jajeczkowania oraz niewielkie zmniejszenie liczby owulacji (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Produkt leczniczy Kyinsu nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn.

Zdolność pacjenta do koncentracji i reagowania może być upośledzona w wyniku wystąpienia hipoglikemii lub hiperglikemii, lub na przykład w wyniku upośledzenia widzenia. Może to stwarzać zagrożenie w sytuacjach, kiedy zdolności te są szczególnie ważne (np. podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn).

Pacjenci muszą zostać poinformowani o sposobie zapobiegania hipoglikemii podczas kierowania pojazdami. Jest to szczególnie ważne u tych pacjentów, u których objawy zapowiadające hipoglikemię są słabo nasilone albo nie występują lub u których hipoglikemia występuje często. W takich przypadkach należy dokładnie rozważyć, czy możliwe jest prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólnie, profil bezpieczeństwa insuliny icodec/semaglutydu był zgodny z profilem bezpieczeństwa poszczególnych substancji czynnych. Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi w trakcie leczenia insuliną icodec/semaglutydem są: hipoglikemia i działania niepożądane ze strony układu pokarmowego obejmujące nudności (20,1%) i biegunkę (13,8%) w badaniach klinicznych fazy IIIa oraz nudności (30,3%), biegunkę (21,6%), wymioty (18,3%) w badaniu klinicznym fazy IIIb (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Program rozwoju klinicznego dla insuliny icodec/semaglutydu obejmował 1325 pacjentów leczonych insuliną icodec/semaglutydem w ramach badań klinicznych fazy IIIa trwających 52 tygodnie każde i 241 pacjentów leczonych insuliną icodec/semaglutydem w ramach badania klinicznego fazy IIIb trwającego 40 tygodni.

Działania niepożądane związane z przyjmowaniem insuliny icodec/semaglutydu zgłoszone w badaniach klinicznych przedstawiono w tabeli poniżej. Działania niepożądane są kodowane według preferowanych terminów (ang. preferred terms, PTs) zgodnie z klasyfikacją układów i narządów MedDRA i przedstawione są według częstości występowania na podstawie danych z badań klinicznych fazy IIIa i fazy IIIb. Częstość występowania działań niepożądanych została określona według następujących kategorii: bardzo często (≥ 1/10); często (≥ 1/100 do < 1/10); niezbyt często (≥ 1/1000 do < 1/100); rzadko (≥ 1/10 000 do < 1/1000); bardzo rzadko (< 1/10 000) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 2 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	**Bardzo często**	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Nieznana**
Zaburzenia układu immunologiczne-go		nadwrażliwość[1]		reakcja anafilaktyczna[7]	
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	hipoglikemia	zmniejszenie apetytu			
Zaburzenia układu nerwowego		ból głowy zawroty głowy	zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka		powikłania retinopatii cukrzycowej[2]			
Zaburzenia serca		przyspieszenie częstości akcji serca[3]			
Zaburzenia żołądka i jelit	nudności biegunka wymioty[9] zaparcia[9]	ból brzucha[4] wzdęcie brzucha niestrawność zapalenie żołądka choroba refluksowa przełyku (ang. gastroesophageal reflux disease, GERD) odbijanie się wzdęcia	ostre zapalenie trzustki opóźnione opróżnianie żołądka[7,11]		niedrożność jelit[8]
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			kamica żółciowa		
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej				lipodystrofia amyloidoza skórna	obrzęk naczynioru-chowy[8]
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		zmęczenie reakcje w miejscu wstrzyknięcia[5,10]	obrzęk obwodowy[6]		
Badania diagnostyczne		zwiększona aktywność lipazy[7] zwiększona aktywność amylazy[7]			

[1]Termin ogólny obejmujący działania niepożądane związane z nadwrażliwością, takie jak wysypka.
[2]Termin ogólny obejmujący działania niepożądane związane z retinopatią cukrzycową.
[3]Termin ogólny obejmujący działania niepożądane związane z przyspieszeniem częstości akcji serca.
[4]Termin ogólny obejmujący działania niepożądane związane z bólem brzucha.
[5]Termin ogólny obejmujący działania niepożądane związane z reakcjami w miejscu wstrzyknięcia.

[6]Termin ogólny obejmujący działania niepożądane związane z obrzękiem obwodowym.
[7]Działania niepożądane zaobserwowane w badaniach fazy IIIa z zastosowaniem semaglutydu podawanego podskórnie w monoterapii.
[8]Na podstawie zgłoszeń działań niepożądanych po wprowadzeniu do obrotu, dotyczących semaglutydu podawanego podskórnie w monoterapii.
[9]Częstość występowania działania niepożądanego określono jako bardzo częstą u pacjentów leczonych wcześniej doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi oraz jako częstą u pacjentów leczonych wcześniej insulinami bazowymi lub agonistami receptora GLP-1.
[10]Częstość występowania działania niepożądanego określono jako częstą u pacjentów leczonych wcześniej doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi oraz jako niezbyt częstą u pacjentów leczonych wcześniej insulinami bazowymi lub agonistami receptora GLP-1.
[11]Częstość występowania działania niepożądanego określono jako niezbyt częstą u pacjentów leczonych wcześniej doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi oraz jako nieznaną u pacjentów leczonych wcześniej insulinami bazowymi lub agonistami receptora GLP-1.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hipoglikemia

W badaniach klinicznych fazy IIIa i IIIb z zastosowaniem insuliny icodec/semaglutydu, ciężką hipoglikemię zdefiniowano jako hipoglikemię związaną z ciężkimi zaburzeniami poznawczymi wymagającymi udzielenia pomocy w powrocie do zdrowia, a klinicznie istotną hipoglikemię zdefiniowano jako stężenie glukozy w osoczu poniżej 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej insuliną bazową odsetek pacjentów zgłaszających ciężkie lub klinicznie istotne epizody hipoglikemii wynosił 7,1% w porównaniu z 20,8% (insulina icodec/semaglutyd w porównaniu z insuliną icodec) oraz 10,0% w porównaniu z 58,5% (insulina icodec/semaglutyd w porównaniu ze schematem podawania insuliny baza-bolus). U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej agonistami receptora GLP-1 odsetek pacjentów zgłaszających ciężkie lub klinicznie istotne epizody hipoglikemii wynosił 3,5% w porównaniu z 3,8% (insulina icodec/semaglutyd w porównaniu z semaglutydem podawanym podskórnie). U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi odsetek pacjentów zgłaszających ciężkie lub klinicznie istotne epizody hipoglikemii wynosił 9,5% (insulina icodec/semaglutyd) w porównaniu z 23,1% (insulina glargine).

U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej insuliną bazową, odsetek ciężkich lub klinicznie istotnych epizodów hipoglikemii na pacjento-lata ekspozycji (PYE) wynosił 0,14 w porównaniu z 0,63 (insulina icodec/semaglutyd w porównaniu z insuliną icodec) oraz 0,21 w porównaniu z 2,23 (insulina icodec/semaglutyd w porównaniu ze schematem baza-bolus). U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej agonistami receptora GLP-1 odsetek ciężkich lub klinicznie istotnych epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na PYE wynosił 0,04 w porównaniu z 0,04 (insulina icodec/semaglutyd w porównaniu z semaglutydem podawanym podskórnie). U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi odsetek ciężkich lub klinicznie istotnych epizodów hipoglikemii w przeliczeniu na PYE wynosił 0,29 w porównaniu z 0,59 (insulina icodec/semaglutyd w porównaniu z insuliną glargine).

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

W badaniach klinicznych fazy IIIa nudności wystąpiły u 20,1%, biegunka u 13,8%, wymioty u 9,1% pacjentów leczonych insuliną icodec/semaglutydem.

U pacjentów leczonych wcześniej agonistami receptora GLP-1 odsetek pacjentów zgłaszających nudności wynosił 11,7% w grupie przyjmującej insulinę icodec/semaglutyd w porównaniu z 11,5% w grupie przyjmującej semaglutyd podawany podskórnie, biegunka wystąpiła odpowiednio u 11,1% pacjentów w porównaniu z 12,4%, a wymioty odpowiednio u 5,3% w porównaniu z 6,5%.
U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych wcześniej insuliną bazową odsetek pacjentów zgłaszających nudności wynosił 23,8% w grupie przyjmującej insulinę icodec/semaglutyd w porównaniu z 3,9%

w grupie przyjmującej insulinę icodec, biegunka wystąpiła odpowiednio u 15,8% pacjentów w porównaniu z 7,3%, a wymioty odpowiednio u 10,6% pacjentów w porównaniu z 2,6%. Odsetek pacjentów zgłaszających nudności wynosił 21,8% w grupie przyjmującej insulinę icodec/semaglutyd w porównaniu z 2,4% w grupie stosującej schemat baza-bolus, biegunka wystąpiła odpowiednio u 12,6% pacjentów w porównaniu z 5,5%, a wymioty – odpowiednio u 10,0% pacjentów w porównaniu z 2,7%.

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego występowały głównie podczas pierwszych 8 tygodni leczenia. W większości przypadków objawy miały nasilenie łagodne do umiarkowanego, mediana czasu trwania wynosiła 2-4 dni, a liczba zgłaszanych zdarzeń zmniejszała się z czasem. Działania niepożądane doprowadziły do zakończenia leczenia u 2,5% pacjentów, przerwania leczenia u 1,7% pacjentów i zmniejszenia dawki u 4,2% pacjentów.

W badaniu klinicznym fazy IIIb (pacjenci leczeni wcześniej doustnymi przeciwcukrzycowymi produktami leczniczymi) nudności wystąpiły u 30,3% pacjentów leczonych insuliną icodec/semaglutydem w porównaniu z 4,2% pacjentów leczonych insuliną glargine, biegunka wystąpiła u 21,6% w porównaniu z 5,5%, wymioty u 18,3% w porównaniu z 2,9%, a zaparcia u 14,5% w porównaniu z 2,9%. U większości pacjentów, którzy doświadczyli działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego podczas stosowania insuliny icodec/semaglutydu, pierwsze objawy wystąpiły w ciagu pierwszych 20 tygodni, kiedy zwiększanie dawki było częstsze. W większości przypadków objawy miały nasilenie łagodne do umiarkowanego z medianą trwania 2-4 dni. Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego doprowadziły do przerwania leczenia u 1,7% pacjentów w grupie przyjmującej insulinę icodec/semaglutyd.

U pacjentów z gastroparezą leczonych insuliną icodec/semaglutydem mogą wystąpić objawy ze strony układu pokarmowego o zwiększonej ciężkości lub nasileniu.

Powikłania retinopatii cukrzycowej

W trwającym dwa lata badaniu klinicznym z zastosowaniem semaglutydu podawanego podskórnie wzięło udział 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2 obciążonych dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z długim czasem trwania cukrzycy i nieprawidłowo kontrolowanym stężeniem glukozy we krwi. Oceniane w trakcie badania powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej wystąpiły u większej liczby pacjentów leczonych semaglutydem podawanym podskórnie (3,0%) w porównaniu do placebo (1,8%). Zdarzenia te obserwowano u pacjentów z potwierdzoną retinopatią cukrzycową leczonych insuliną. Różnica pomiędzy leczonymi grupami pojawiła się na początku badania i utrzymywała się przez cały czas trwania badania.

W badaniach fazy IIIa z zastosowaniem insuliny icodec/semaglutydu z 52-tygodniowym okresem leczenia z udziałem 2637 pacjentów z długim czasem trwania cukrzycy typu 2, działania niepożądane związane z retinopatią cukrzycową zgłoszono u 9,3% uczestników otrzymujących insulinę icodec/semaglutyd oraz u 8,1% uczestników otrzymujących produkty porównawcze. U pacjentów bez retinopatii cukrzycowej w punkcie wyjściowym, zdarzenia dotyczące retinopatii cukrzycowej zaobserwowano w tygodniu 52. u 5,2% pacjentów przyjmujących insulinę icodec/semaglutyd i u 3,8% pacjentów otrzymujących produkt porównawczy. Większość z tych zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

W badaniu klinicznym fazy IIIb z zastosowaniem insuliny icodec/semaglutydu z 40-tygodniowym okresem leczenia z udziałem 479 pacjentów z cukrzycą typu 2 trwającą 11,1 lat i średnią wartością HbA_{1c} 9,5%, powikłania wynikające z retinopatii cukrzycowej zgłoszono u 10,8% pacjentów otrzymujących insulinę icodec/semaglutyd oraz u 9,2% pacjentów otrzymujących insulinę glargine. Większość z tych zdarzeń miała nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Lipodystrofia (w tym lipohipertrofia, lipoatrofia) i amyloidoza skórna mogą wystąpić w miejscu wstrzyknięcia i spowodować miejscowe opóźnienie wchłaniania insuliny. Ciągła zmiana miejsca

wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru może zmniejszyć ryzyko takich reakcji lub im zapobiec (patrz punkt 4.4).

Przyspieszenie częstości akcji serca

W przypadku stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano przyspieszenie częstości akcji serca. U pacjentów nieleczonych wcześniej semaglutydem w dwóch badaniach fazy IIIa szacowana średnia zmiana tętna u pacjentów stosujących insulinę icodec/semaglutyd wynosiła odpowiednio 1,59 uderzeń/min w porównaniu z -0,12 uderzeniami/min (insulina icodec/semaglutyd w porównaniu z insuliną icodec) i 1,11 uderzeń/min w porównaniu z 0,67 uderzeniami/min (insulina icodec/semaglutyd w porównaniu ze schematem leczenia insuliną baza-bolus). Badanie fazy IIIa porównujące insulinę icodec/semaglutyd z semaglutydem wykazało szacunkową średnią zmianę tętna wynoszącą -1,11 uderzeń/min dla insuliny icodec/semaglutydu i -0,40 uderzeń/min dla semaglutydu.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Hipoglikemia i reakcje niepożądane ze strony przewodu pokarmowego mogą wystąpić, jeśli pacjent otrzyma większą dawkę produktu leczniczego Kyinsu niż jest to konieczne.

Hipoglikemia może rozwijać się stopniowo:

- Łagodna hipoglikemia może być leczona doustnym podaniem glukozy lub innych produktów zawierających cukier. Zaleca się, aby pacjenci z cukrzycą zawsze mieli przy sobie produkty zawierające cukier.
- Ciężka hipoglikemia, kiedy pacjent nie jest w stanie sam sobie pomóc, może być leczona glukagonem podanym domięśniowo, podskórnie lub donosowo przez osobę przeszkoloną lub glukozą podaną dożylnie przez pracownika ochrony zdrowia. Glukozę należy podać dożylnie w przypadku, gdy stan pacjenta nie poprawia się w ciągu 10 do 15 minut po podaniu glukagonu. Po odzyskaniu przytomności przez pacjenta zaleca się doustne podanie węglowodanów, aby zapobiec nawrotowi hipoglikemii.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego należy wdrożyć odpowiednie leczenie zgodnie z klinicznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi. Może istnieć konieczność przedłużenia obserwacji i leczenia objawów ze strony przewodu pokarmowego z uwagi na długi okres półtrwania semaglutydu wynoszący około 1 tygodnia.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w cukrzycy, insuliny i analogi do wstrzykiwań, długodziałające, kod ATC: A10AE57.

Mechanizm działania

Insulina icodec/semaglutyd łączy dwie substancje czynne o uzupełniających się mechanizmach działania w celu poprawy kontroli glikemii: insulinę icodec, analog insuliny bazowej i semaglutyd, agonistę receptora GLP-1.

Insulina icodec

Powolne i stałe działanie insuliny icodec obniżające stężenie glukozy wynika z wiązania z albuminą, a także ze zmniejszonego wiązania z receptorem insulinowym i zmniejszonego klirensu. Wydłużony okres półtrwania insuliny icodec wynika z magazynowania insuliny icodec w krążeniu i w przestrzeni śródmiąższowej, skąd insulina icodec jest powoli i w sposób ciągły uwalniana, wiążąc się swoiście z receptorem insulinowym. Kiedy insulina icodec wiąże się z ludzkimi receptorami dla insuliny, jej działanie farmakologiczne jest takie, jak insuliny ludzkiej.

Głównym działaniem insuliny, w tym insuliny icodec, jest regulacja metabolizmu glukozy. Insulina i jej analogi obniżają stężenie glukozy we krwi poprzez aktywację specyficznych receptorów insulinowych w celu stymulowania obwodowego wychwytu glukozy, zwłaszcza przez mięśnie szkieletowe i tkankę tłuszczową, jak również w celu hamowania wytwarzania glukozy w wątrobie. Insulina hamuje również lipolizę i proteolizę oraz wzmaga syntezę białek.

Semaglutyd

Semaglutyd to analog GLP-1 wykazujący 94% podobieństwa z ludzkim GLP-1. Semaglutyd pełni rolę agonisty receptora GLP-1; selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1.

GLP-1 to fizjologiczny hormon o wielorakim działaniu w zakresie regulowania apetytu i stężenia glukozy oraz czynności układu krążenia. Jego wpływ na stężenie glukozy i apetyt jest związany z receptorami GLP-1 znajdującymi się w trzustce i mózgu.

Semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest wysokie. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając wydzielania glukagonu.

Semaglutyd zmniejsza masę ciała i masę tłuszczową w wyniku zmniejszenia podaży kalorii, poprzez hamowanie apetytu. Ponadto semaglutyd zmniejsza ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe.

Receptory GLP-1 występują również w sercu, naczyniach układu krążenia, układzie immunologicznym i nerkach. Mechanizm działania semaglutydu jest prawdopodobnie wieloczynnikowy. Pośrednie efekty są wykazane poprzez korzystny wpływ semaglutydu na stężenie lipidów w osoczu, obniżenie skurczowego ciśnienia krwi i zmniejszenie stanu zapalnego obserwowane w badaniach klinicznych, jednak prawdopodobne jest również działanie bezpośrednie. W badaniach na zwierzętach semaglutyd zmniejszał rozwój miażdżycy tętnic poprzez zapobieganie rozwojowi blaszki miażdżycowej i zmniejszanie stanu zapalnego blaszki.
Dane kliniczne wykazały, że semaglutyd obniża albuminurię u pacjentów z chorobą nerek.

Działanie farmakodynamiczne

Insulina icodec/semaglutyd

Wpływ skojarzenia insuliny icodec i semaglutydu na farmakodynamikę insuliny icodec/semaglutydu nie był badany w klinicznym badaniu farmakologicznym.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność insuliny icodec/semaglutydu oceniano w czterech międzynarodowych, randomizowanych, z grupą kontrolną otrzymującą aktywne leczenie badaniach klinicznych fazy III prowadzonych w grupach równoległych. W badaniach klinicznych fazy IIIa (COMBINE 1-3) i w badaniu klinicznym fazy IIIb (COMBINE 4) głównym celem była ocena kontroli glikemii mierzonej zmianą wartości HbA_{1c} odpowiednio od punktu wyjściowego do tygodnia 52 i od punktu wyjściowego do tygodnia 40. Badania te przeprowadzono w różnych populacjach pacjentów z cukrzycą typu 2, definiowanych przez wcześniejsze leczenie przeciwcukrzycowe. Leki porównawcze obejmowały podawaną raz w tygodniu insulinę icodec (COMBINE 1), semaglutyd podawany podskórnie w dawce 1 mg (COMBINE 2), insulinę glargine 100 jednostek/ml i insulinę aspart w schemacie baza-bolus (COMBINE 3) oraz insulinę glargine 100 jednostek/ml (COMBINE 4).

We wszystkich badaniach klinicznych fazy III dawka początkowa insuliny icodec/semaglutydu wynosiła 40 dawek jednostkowych (co odpowiada 40 jednostkom insuliny icodec i 0,114 mg semaglutydu), a dawki dostosowywano raz w tygodniu w zakresie +/- 10 dawek jednostkowych zgodnie ze schematem dostosowywania. Dostosowanie dawki opierało się na średniej z trzech wartości samodzielnego pomiaru stężenia glukozy w osoczu (ang. self-measured plasma glucose, SMPG) wykonanego przed śniadaniem w dniu dostosowania dawki i w dwóch poprzedzających dniach (patrz Tabela 3 i Tabela 4).

Tabela 3: Schemat dostosowywania dawki insuliny icodec/semaglutydu w badaniach COMBINE 1-3

Stężenie glukozy w osoczu na czczo			**Dostosowanie dawki**
Wartość	**mmol/l**	**mg/dl**	**Dawki jednostkowe**
Najmniejsze stężenie glukozy w osoczu na czczo	< 4,4	< 80	-10
Średnia stężenia glukozy w osoczu na czczo	4,4-7,2	80-130	0
	> 7,2	> 130	+10

Tabela 4: Schemat dostosowywania dawki insuliny icodec/semaglutydu w badaniu COMBINE 4

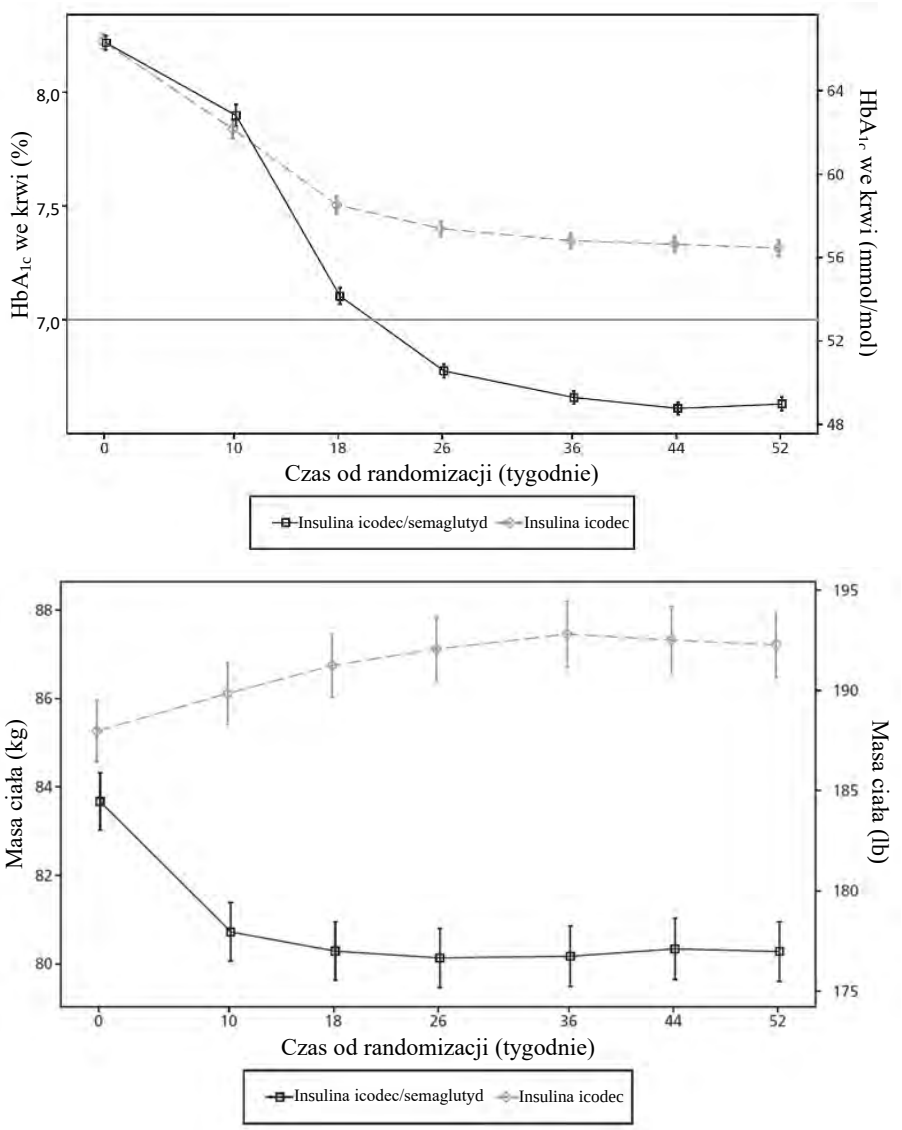
Stężenie glukozy w osoczu na czczo			**Dostosowanie dawki**
Wartość	**mmol/l**	**mg/dl**	**Dawki jednostkowe**
Najmniejsze stężenie glukozy w osoczu na czczo	< 3,9	< 70	-10
Średnia stężenia glukozy w osoczu na czczo	3,9-5,0	70-90	0
	> 5,0	> 90	+10

Badania kliniczne fazy III z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 dopuszczały utrzymanie tej samej dawki aktualnego leczenia przeciwcukrzycowego niezawierającego insuliny, z wyjątkiem glinidów, pochodnych sulfonylomocznika i inhibitorów DPP-4, których stosowanie zostało przerwane.

Zmiana z insuliny bazowej: insulina icodec/semaglutyd w porównaniu z insuliną bazową icodec podawaną raz w tygodniu (badanie 4591-COMBINE 1)

Przeprowadzono 52-tygodniowe, randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby badanie kliniczne z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną za pomocą insuliny bazowej, którzy zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej insulinę icodec/semaglutyd lub insulinę icodec; 93,6% pacjentów przyjmowało, a 6,4% nie przyjmowało doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych. W punkcie wyjściowym, średni czas trwania cukrzycy u pacjentów wynosił 15,34 lat, średnia wartość HbA_{1c} 8,22% a średni wskaźnik BMI 29,90 kg/m^2.

Najważniejsze wyniki badania przedstawiono na rysunku 1 i w tabeli 5.



Średnia (symbol) ± błąd standardowy średniej (słupki błędów).

Rysunek 1 Wartości HbA_{1c} (na górze) i masy ciała (na dole) w kolejnych tygodniach leczenia – COMBINE 1

Tabela 5 Wyniki badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby (52 tygodnie) porównującego insulinę icodec/semaglutyd podawane raz w tygodniu z insuliną icodec podawaną raz w tygodniu u uczestników z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną za pomocą insuliny bazowej podawanej codziennie – COMBINE 1

	Insulina icodec/semaglutyd	**Insulina icodec**
N (pełna analiza)	646	645
HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa (średnia)	8,22	8,22
Koniec badania*	6,67	7,33
Zmiana w tygodniu 52 w stosunku do wartości wyjściowej*	-1,55	-0,89
Oszacowana różnica [95% CI]	-0,66 [-0,76; -0,57][a]	
Pacjenci (%), którzy osiągnęli cele HbA_{1c}		
< 7% bez hipoglikemii na poziomie 2 lub 3 i bez przyrostu masy ciała*,**	55,7	10,2
Oszacowany iloraz szans [95% CI]	11,1 [8,22; 15,1][b]	
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG) (mmol/l)		
Koniec badania*	6,92	7,06
Zmiana w tygodniu 52 w stosunku do wartości wyjściowej*	-1,68	-1,54
Oszacowana różnica [95% CI]	-0,14 [-0,38; 0,10][b]	
Czas w zakresie 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Tygodnie 48-52*	73,3	61,8
Oszacowana różnica [95% CI]	11,5 [9,35; 13,7][b, c]	
Masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa (średnia)	83,67	85,26
Koniec badania*	80,8	86,4
Zmiana w tygodniu 52 w stosunku do wartości wyjściowej*	-3,70	1,89
Oszacowana różnica [95% CI]	-5,59 [-6,14; -5,04][a]	
Epizody hipoglikemii poziomu 2 lub 3		
% pacjentów z epizodami hipoglikemii	7,1	20,8
Odsetek epizodów hipoglikemii na PYE	0,14	0,63
Oszacowany wskaźnik częstości [95% CI]	0,22 [0,14; 0,36][a]	
Tygodniowa dawka insuliny bazowej [liczba jednostek]		
Tydzień 50-52*	182	355
Oszacowana różnica [95% CI]	-172 [-190; -155][b]	

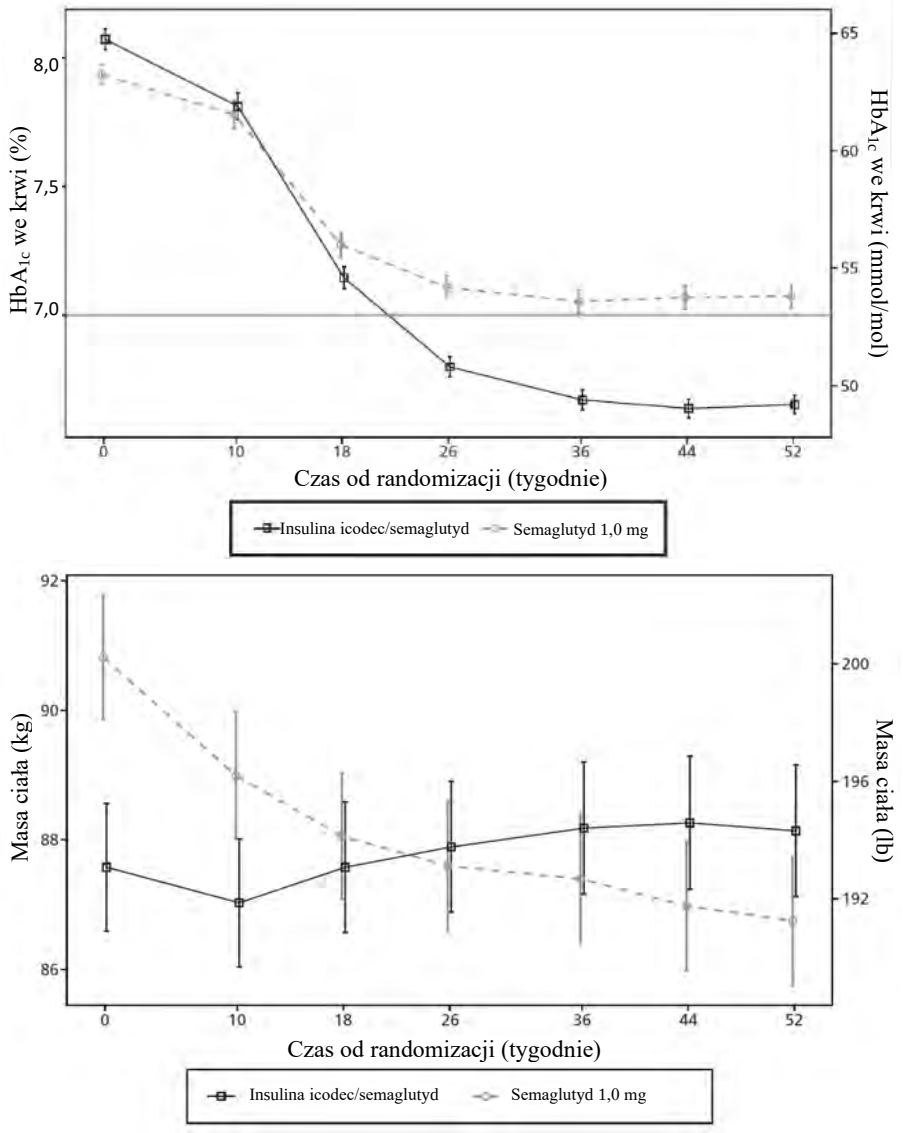
PYE = pacjento-lata ekspozycji (ang. patient years of exposure)
*Średnia najmniejszych kwadratów (ang. Least Squares LS)
**Podczas ostatnich 12 tygodni przed wizytą na zakończenie leczenia.
[a] Kontrolowany pod kątem porównań wielokrotnych.
[b] Niekontrolowany pod kątem porównań wielokrotnych.
[c] 11,5% oznacza czas spędzony w zakresie docelowym większy o około 166 minut w ciągu dnia.

Zmiana z agonisty receptora GLP-1: insulina icodec/semaglutyd w porównaniu z agonistą receptora GLP-1 (badanie 4592-COMBINE 2)

W 52-tygodniowym, randomizowanym, prowadzonym metodą otwartej próby badaniu klinicznym oceniono bezpieczeństwo i skuteczność stosowania insuliny icodec/semaglutydu w porównaniu z semaglutydem podawanym raz w tygodniu u pacjentów z cukrzycą typu 2, u których kontrola glikemii podczas stosowania agonisty receptora GLP-1 była niedostateczna. W badaniu oceniano skuteczność obu metod leczenia z jednoczesnym stosowaniem (95,6%) lub bez stosowania (4,4%)

doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych. W punkcie wyjściowym średni czas trwania cukrzycy u pacjentów wynosił 12,64 lat, średnia wartość HbA_{1c} 8,0% a średni wskaźnik BMI 31,11 kg/m^2.

Najważniejsze wyniki badania przedstawiono na rysunku 2 i w tabeli 6.



Średnia (symbol) ± błąd standardowy średniej (słupki błędów).

Rysunek 2 Wartości HbA_{1c} (na górze) i masy ciała (na dole) w kolejnych tygodniach leczenia – COMBINE 2

Tabela 6 Wyniki badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby (52 tygodnie) porównującego insulinę icodec/semaglutyd podawane raz w tygodniu z semaglutydem podawanym raz w tygodniu u uczestników z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną za pomocą agonisty receptora GLP-1 – COMBINE 2

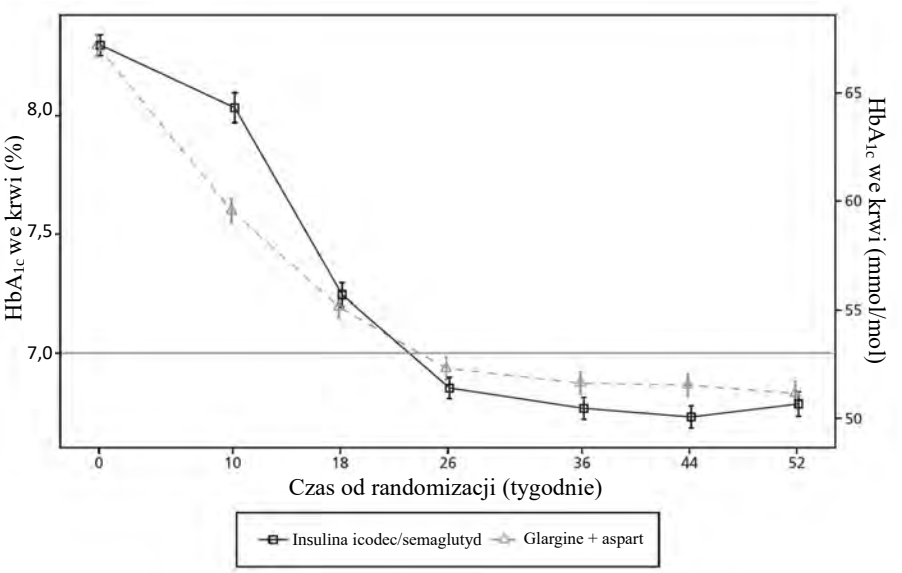
	Insulina icodec/semaglutyd	**Semaglutyd 1 mg**
N (pełna analiza)	342	341
HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa (średnia)	8,07	7,93
Koniec badania*	6,65	7,10
Zmiana w tygodniu 52 w stosunku do wartości wyjściowej*	-1,35	-0,90
Oszacowana różnica [95% CI]	-0,44 [-0,56; -0,33][a]	
Pacjenci (%), którzy osiągnęli cele HbA_{1c}		
< 7% bez hipoglikemii na poziomie 2 lub 3 i bez przyrostu masy ciała w tygodniu 52*,**	30,2	40,5
Oszacowany iloraz szans [95% CI]	0,64 [0,46; 0,88][b]	
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG) (mmol/l)		
Koniec badania*	6,98	8,05
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej*	-2,48	-1,41
Oszacowana różnica [95% CI]	-1,07 [-1,37; -0,76][b]	
Masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa (średnia)	87,58	90,82
Koniec badania*	90,0	85,5
Zmiana w tygodniu 52 w stosunku do wartości wyjściowej*	0,84	-3,70
Oszacowana różnica [95% CI]	4,54 [3,84; 5,23][b]	
Epizody hipoglikemii poziomu 2 lub 3		
% pacjentów z epizodami hipoglikemii	3,5	3,8
Odsetek hipoglikemii na PYE	0,04	0,04
Oszacowany wskaźnik częstości [95% CI]	1,20 [0,53; 2,69][b]	

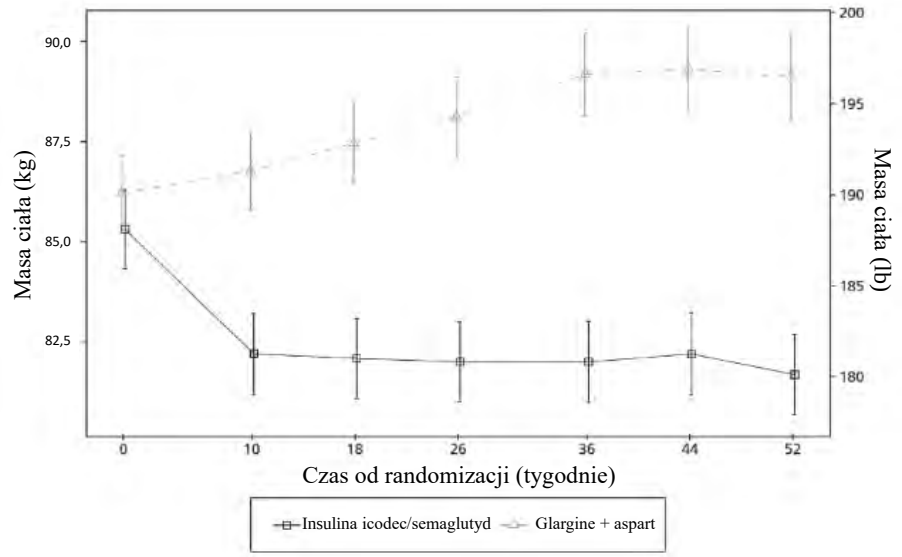
PYE = pacjento-lata ekspozycji (ang. patient years of exposure)
* Średnia najmniejszych kwadratów (ang. Least Squares LS)
**Podczas ostatnich 12 tygodni przed wizytą na zakończenie leczenia.
[a] Kontrolowany pod kątem porównań wielokrotnych.
[b] Niekontrolowany pod kątem porównań wielokrotnych.

Zmiana schematu dawkowania insuliny, w tym insuliny bazowej: insulina icodec/semaglutyd w porównaniu ze schematem baza-bolus (badanie 4593-COMBINE 3).

Przeprowadzono 52-tygodniowe, randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby badanie kliniczne z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną za pomocą insuliny bazowej, którzy zostali zrandomizowani do schematu leczenia insulina icodec/semaglutyd lub schematu baza-bolus; 95,3% pacjentów przyjmowało, a 4,7% nie przyjmowało doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych. W schemacie baza-bolus stosowano codziennie insulinę bazową (insulina glargine 100 jednostek/ml) w skojarzeniu z insuliną doposiłkową (insulina aspart). W punkcie wyjściowym średni czas występowania cukrzycy u pacjentów wynosił 14,42 lat, średnia wartość HbA_{1c} 8,30% a średni wskaźnik BMI 30,39 kg/m^2.

Najważniejsze wyniki badania przedstawiono na rysunku 3 i w tabeli 7.





Średnia (symbol) ± błąd standardowy średniej (słupki błędów).

Rysunek 3 Wartości HbA_{1c} (na górze) i masy ciała (na dole) w kolejnych tygodniach leczenia – COMBINE 3

Tabela 7 Wyniki badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby (52 tygodnie) porównującego insulinę icodec/semaglutyd podawane raz w tygodniu z insuliną glargine podawaną codziennie w skojarzeniu z insuliną aspart u uczestników z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną za pomocą insuliny bazowej podawanej codziennie – COMBINE 3

	Insulina icodec/semaglutyd	**Schemat leczenia insuliną baza-bolus**
N (pełna analiza)	340	339
HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa (średnia)	8,30	8,29
Koniec badania[*]	6,83	6,89
Zmiana w tygodniu 52 w stosunku do wartości wyjściowej[*]	-1,47	-1,40
Oszacowana różnica [95% CI]	-0,06 [-0,22; 0,09][a]	
Pacjenci (%), którzy osiągnęli cele HbA_{1c}		
< 7% bez hipoglikemii na poziomie 2 lub 3 i bez przyrostu masy ciała[*,**]	50,1	5,95
Oszacowany iloraz szans [95% CI]	15,9 [9,75; 25,8][c]	
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG) (mmol/l)		
Koniec badania[*]	7,12	7,10
Zmiana w tygodniu 52 w stosunku do wartości wyjściowej[*]	-1,56	-1,58
Oszacowana różnica [95% CI]	-0,02 [-0,34; 0,38][c]	
Czas w zakresie 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Tygodnie 48-52[*]	68,6	66,4
Oszacowana różnica [95% CI]	2,21 [-0,86; 5,27][c, d]	
Masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa (średnia)	85,32	86,22
Koniec badania[*]	82,2	88,9
Zmiana w tygodniu 52 w stosunku do wartości wyjściowej[*]	-3,56	3,16
Oszacowana różnica [95% CI]	-6,72 [-7,58; -5,86][b]	
Epizody hipoglikemii poziomu 2 lub 3		
% pacjentów z epizodami hipoglikemii	10,0	58,5
Odsetek hipoglikemii na PYE	0,21	2,23
Oszacowany wskaźnik częstości [95% CI]	0,12 [0,08; 0,17][b]	
Tygodniowa dawka insuliny (całkowita) (liczba jednostek)		
Tydzień 50-52[*]	196	466[e]
Oszacowana różnica [95% CI]	-270 [-303; -236][b]	

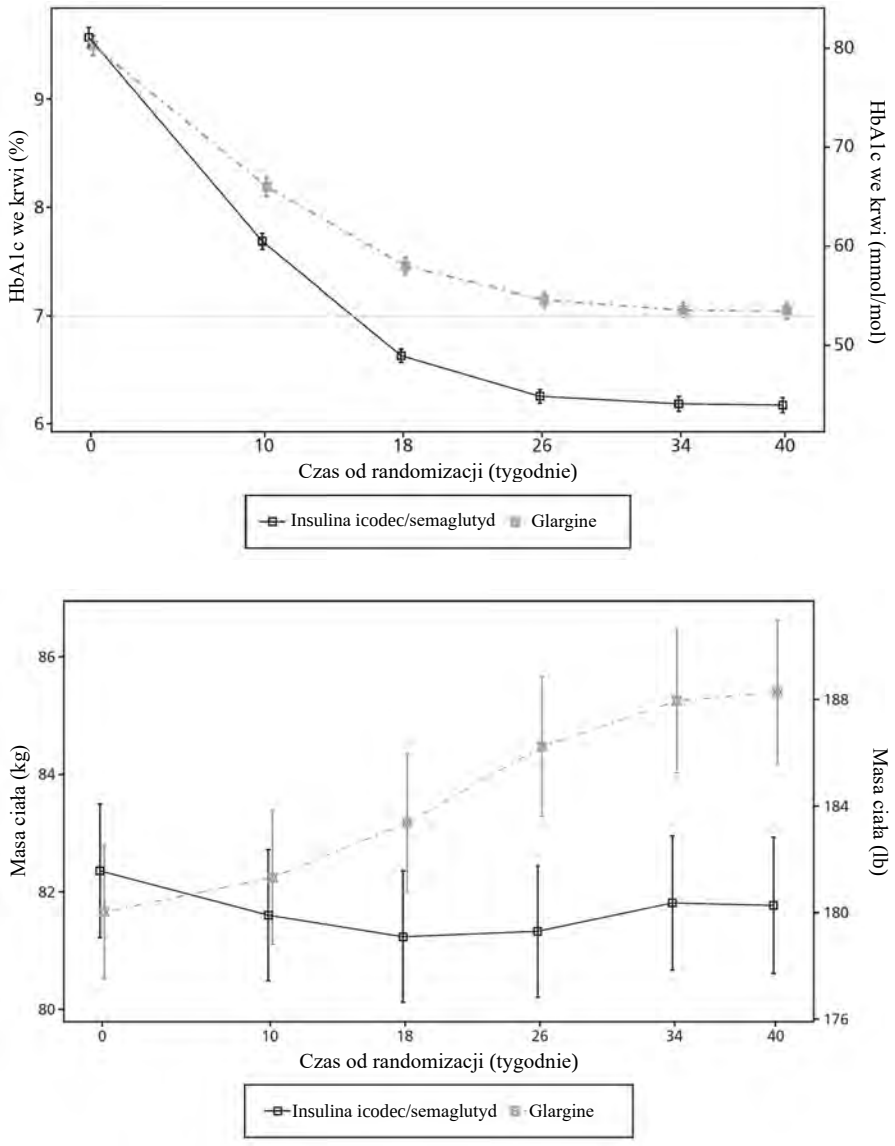
PYE = pacjento-lata ekspozycji (ang. patient years of exposure)
[*] Średnia najmniejszych kwadratów (ang. Least Squares LS)
[**]Podczas ostatnich 12 tygodni przed wizytą na zakończenie leczenia.
[a] Kontrolowany pod kątem porównań wielokrotnych. Margines równoważności 0,3%.
[b] Kontrolowany pod kątem porównań wielokrotnych.
[c] Niekontrolowany pod kątem porównań wielokrotnych.
[d] 2,21% oznacza czas spędzony w zakresie docelowym większy o około 31 minut w ciągu dnia.
[e] Całkowita tygodniowa dawka insuliny jako produktu porównawczego obejmowała insulinę bolusową i bazową.

Insulina icodec/semaglutyd po stosowaniu doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych w porównaniu z insuliną glargine 100 jednostek/ml (badanie 4988-COMBINE 4)

Przeprowadzono 40-tygodniowe, randomizowane, prowadzone metodą otwartej próby badanie kliniczne z udziałem pacjentów z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną za pomocą doustnych

przeciwcukrzycowych produktów leczniczych, którzy zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej insulinę icodec/semaglutyd lub insulinę glargine. Stosowanie doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych utrzymywano bez zmian przez cały okres badania, z wyjątkiem sytuacji wynikających ze względów bezpieczeństwa, z wyłączeniem inhibitorów DPP-4, pochodnych sulfonylomocznika oraz glinidów, które odstawiono podczas randomizacji zgodnie z protokołem. W punkcie wyjściowym średni czas trwania cukrzycy u pacjentów wynosił 11,06 lat, średnia wartość HbA_{1c} 9,54% a średni wskaźnik BMI 29,51 kg/m^2.

Najważniejsze wyniki badania przedstawiono na rysunku 4 i w tabeli 8.



Średnia (symbol) ± błąd standardowy średniej (słupki błędów).

Rysunek 4 Wartości HbA_{1c} (na górze) i masy ciała (na dole) w kolejnych tygodniach leczenia – COMBINE 4

Tabela 8 Wyniki badania klinicznego prowadzonego metodą otwartej próby (40 tygodni) porównującego insulinę icodec/semaglutyd (podawane raz w tygodniu) z insuliną glargine u uczestników z cukrzycą typu 2 niedostatecznie kontrolowaną za pomocą doustnych przeciwcukrzycowych produktów leczniczych – COMBINE 4

	Insulina icodec/semaglutyd	**Insulina glargine**
N (pełna analiza)	243	242
HbA_{1c} (%)		
Wartość wyjściowa (średnia)	9,57	9,50
Koniec badania[*]	6,22	7,10
Zmiana w tygodniu 40 w stosunku do wartości wyjściowej[*]	-3,32	-2,44
Oszacowana różnica [95% CI]	-0,88 [-1,12; -0,63][a]	
Pacjenci (%), którzy osiągnęli cele HbA_{1c}		
< 7% bez hipoglikemii na poziomie 2 lub 3 i bez przyrostu masy ciała[*,**]	43,1	8,91
Oszacowany iloraz szans [95% CI]	7,75 [4,63; 13,0][b]	
Stężenie glukozy w osoczu na czczo (FPG) (mmol/l)		
Koniec badania[*]	6,66	6,84
Zmiana w tygodniu 40 w stosunku do wartości wyjściowej[*]	-4,85	-4,68
Oszacowana różnica [95% CI]	-0,18 [-0,74; 0,39][b]	
Czas w zakresie 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
Tygodnie 36-40[*]	77,8	66,4
Oszacowana różnica [95% CI]	13,3 [9,46; 17,2][b,c]	
Masa ciała (kg)		
Wartość wyjściowa (średnia)	82,36	81,66
Koniec badania[*]	81,3	85,9
Zmiana w tygodniu 40 w stosunku do wartości wyjściowej[*]	-0,79	3,81
Oszacowana różnica [95% CI]	-4,61 [-5,46; -3,75][a]	
Tygodniowa dawka insuliny (liczba jednostek)		
Tydzień 38-40[*]	234	360
Oszacowana różnica [95% CI]	-126 [-154; -97,6][b]	
Epizody hipoglikemii poziomu 2 lub 3		
% pacjentów z epizodami hipoglikemii	9,5	23,1
Odsetek hipoglikemii na PYE	0,29	0,59
Oszacowany wskaźnik częstości [95% CI]	0,56 [0,32; 0,97][b]	

PYE = pacjento-lata ekspozycji (ang. patient years of exposure)
[*] Średnia najmniejszych kwadratów (ang. Least Squares LS)
[**]Podczas ostatnich 12 tygodni przed wizytą na zakończenie leczenia.
[a] Kontrolowany pod kątem porównań wielokrotnych.
[b] Niekontrolowany pod kątem porównań wielokrotnych.
[c] 13,3% oznacza czas spędzony w zakresie docelowym większy o około 192 minuty w ciągu dnia.

Wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe w programie badań SUSTAIN (semaglutyd)

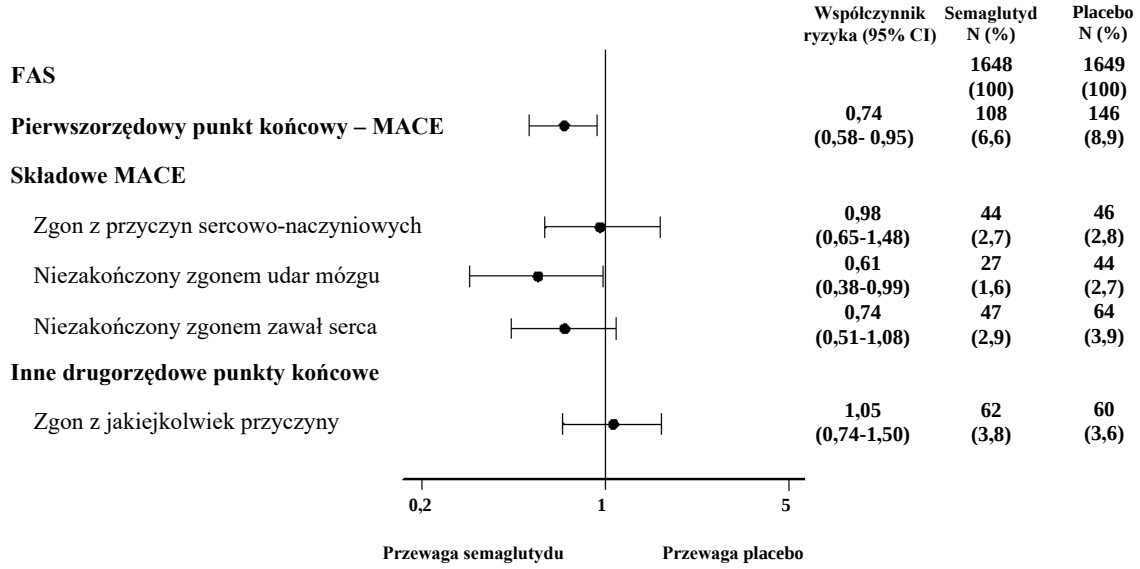
Nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe z zastosowaniem insuliny icodec/semaglutydu. Wpływ semaglutydu, jednej z substancji czynnych produktu insulina icodec/semaglutyd, na zdarzenia sercowo-naczyniowe u dorosłych z cukrzycą typu 2, u których stwierdzono chorobę sercowo-naczyniową (CV) lub u których występowały czynniki ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, oceniano w badaniu SUSTAIN 6

(badanie wpływu na zdarzenia sercowo-naczyniowe po zastosowaniu semaglutydu podawanego podskórnie raz w tygodniu).

Badanie SUSTAIN 6 było 104-tygodniowym badaniem kontrolowanym placebo, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2 i dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Pacjenci ci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej semaglutyd podawany podskórnie w dawce 0,5 mg raz w tygodniu, semaglutyd podawany podskórnie w dawce 1 mg raz w tygodniu lub placebo w połączeniu z leczeniem standardowym. Pacjentów następnie poddawano obserwacji kontrolnej przez 2 lata.

W badanej populacji 1598 pacjentów (48,5%) było w wieku ≥ 65 lat, 321 (9,7%) pacjentów było w wieku ≥ 75 lat i 20 (0,6%) pacjentów było w wieku ≥ 85 lat. W grupie badanej było 2358 pacjentów z prawidłową czynnością lub łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, 832 pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek oraz 107 pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub chorobą nerek w stadium końcowym. W populacji pacjentów znalazło się 61% mężczyzn, średnia wieku wynosiła 65 lat, a średni wskaźnik BMI wynosił 33 kg/m^2. Średni czas trwania cukrzycy wynosił 13,9 lat.

Pierwszorzędowym punktem końcowym był czas od randomizacji do wystąpienia pierwszego poważnego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego (MACE): zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, niezakończonego zgonem zawału serca lub niezakończonego zgonem udaru mózgu (Rysunek 5).



Rysunek 5 Wykres drzewkowy (typu forest plot): analiza czasu do pierwszego wystąpienia złożonego punktu końcowego, jego składowych oraz zgonu z jakiejkolwiek przyczyny (SUSTAIN 6)

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań insuliny icodec/semaglutydu we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu cukrzycy typu 2 (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Immunogenność

U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczenie insuliną icodec/semaglutydem powodowało powstawanie przeciwciał przeciwlekowych (ang. anti-drug antibodies, ADA) zarówno przeciwko insulinie icodec, jak i semaglutydowi podawanym podskórnie. U pacjentów wcześniej nieleczonych insuliną, u 68,2%

wystąpiły przeciwciała przeciw insulinie icodec (COMBINE 2). U pacjentów wcześniej leczonych insuliną, u 72,5% wystąpiły przeciwciała przeciw insulinie icodec (COMBINE 1). U większości pacjentów z dodatnim wynikiem badania w kierunku przeciwciał przeciw insulinie icodec, występuje również reakcja krzyżowa z insuliną ludzką. Miana przeciwciał ADA osiągały największy poziom wcześnie, po 6-10 tygodniach leczenia, a następnie ich poziom obniżał się.

Przeciwciała przeciw insulinie icodec nie wydają się być związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia reakcji w miejscu wstrzyknięcia, nadwrażliwości lub epizodów hipoglikemii. W rzadkich przypadkach obecność takich przeciwciał może wymagać dostosowania dawki insuliny, w celu zmniejszenia skłonności do występowania hiperglikemii lub hipoglikemii (patrz punkt 4.4). Ze względu na ograniczoną liczbę przypadków nie można było wyciągnąć jednoznacznych wniosków dotyczących korelacji pomiędzy zmianą miana przeciwciał w stosunku do wartości wyjściowej a parametrami skuteczności. Jednak 26-tygodniowe wyniki dotyczące immunogenności w programie rozwoju klinicznego dla insuliny icodec nie wykazały żadnej korelacji pomiędzy zmianą poziomu przeciwciał przeciw insulinie icodec a parametrami skuteczności.

Wytworzenie przeciwciał przeciwko semaglutydowi w przypadku leczenia insuliną icodec/semaglutydem obserwowano u 1,4% pacjentów i przeważnie było przemijające. Liczba przypadków była zbyt mała, aby można było przeprowadzić właściwą ocenę powiązań z parametrami skuteczności i bezpieczeństwa. W programie rozwoju klinicznego dla semaglutydu podawanego podskórnie nie stwierdzono wpływu na ekspozycję na semaglutyd, HbA_{1c} lub profil bezpieczeństwa semaglutydu i nie stwierdzono związku z działaniami niepożądanymi związanymi z immunogennością.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Poniżej przedstawiono właściwości farmakokinetyczne insuliny icodec/semaglutydu lub podano, że przedstawione dane dotyczą podawania samej insuliny icodec lub semaglutydu.

Profil farmakokinetyczny insuliny icodec/semaglutydu jest zgodny ze schematem dawkowania raz w tygodniu, a kliniczne stężenie insuliny icodec i semaglutydu w stanie równowagi występuje po 3-4 tygodniach podawania raz w tygodniu.

Wpływ ADA nie jest uważany za klinicznie istotny dla farmakokinetyki semaglutydu lub insuliny icodec.

Wchłanianie

W klinicznych badaniach farmakologicznych całkowita ekspozycja (względna biodostępność) insuliny icodec i semaglutydu nie została zmieniona w klinicznie istotny sposób w przypadku podawania insuliny icodec/semaglutydu w porównaniu z oddzielnym podawaniem insuliny icodec i semaglutydu.

Nie zaobserwowano klinicznie istotnych różnic w szacowanym maksymalnym stężeniu i czasie do maksymalnego stężenia insuliny icodec po podaniu insuliny icodec/semaglutydu i oddzielnym podaniu insuliny icodec.

Maksymalne stężenie semaglutydu było większe (maksymalnie 2-krotnie po podaniu pojedynczej dawki i oszacowane jako 1,5-krotnie w stanie równowagi), a czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia występował wcześniej po podaniu insuliny icodec/semaglutydu w porównaniu z oddzielnym podaniem semaglutydu.

Dystrybucja

Insulina icodec i semaglutyd w znacznym stopniu wiążą się z białkami osocza (> 99% w obu przypadkach).

Metabolizm

Rozpad insuliny icodec przebiega podobnie do rozpadu insuliny ludzkiej; wszystkie powstające metabolity są nieaktywne.

Semaglutyd jest intensywnie metabolizowany na drodze proteolitycznego rozkładu szkieletu peptydowego z następczą beta-oksydacją łańcucha bocznego kwasu tłuszczowego. Przypuszcza się, że w metabolizmie semaglutydu uczestniczy enzym obojętna endopeptydaza (NEP).

Eliminacja

Okres półtrwania insuliny icodec i semaglutydu w fazie eliminacji wynosi około 1 tygodnia po podaniu podskórnym.

W badaniu klinicznym obejmującym podskórne podanie pojedynczej dawki znakowanego radioizotopem semaglutydu stwierdzono, że semaglutyd był wydalany głównie z moczem i kałem; około 2/3 było wydalane z moczem, a około 1/3 - z kałem. Około 3% dawki było wydalane z moczem jako semaglutyd niezmieniony. U pacjentów z cukrzycą typu 2 klirens semaglutydu wynosił około 0,05 l/h. Przy okresie półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 1 tydzień, semaglutyd powinien pozostawać w krążeniu przez około 5 tygodni po podaniu ostatniej dawki.

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na insulinę icodec zwiększa się proporcjonalnie do dawki insuliny icodec/semaglutydu w badanym zakresie dawek (40-350 jednostek). Ekspozycja na semaglutyd zwiększa się w przybliżeniu proporcjonalnie do dawki insuliny icodec/semaglutydu w badanym zakresie dawek (0,1-1 mg).

Szczególne grupy pacjentów

Wiek, płeć i pochodzenie etniczne

Wiek (22–87 lat), płeć, rasa (biała, czarna lub Afroamerykanie, Chińczycy, Japończycy i inni pochodzenia azjatyckiego) i pochodzenie etniczne (latynoamerykańskie lub latynoskie, nielatynoamerykańskie lub nielatynoskie) nie miały klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę insuliny icodec/semaglutydu w oparciu o wyniki analizy farmakokinetyki populacji.

Zaburzenia czynności nerek

Ogólnie, na podstawie analizy populacyjnej farmakokinetyki, właściwości farmakokinetyczne insuliny icodec i semaglutydu po podaniu insuliny icodec/semaglutydu są zachowane i nie ma klinicznie istotnej różnicy pomiędzy uczestnikami z prawidłową czynnością nerek a pacjentami z zaburzeniami czynności nerek, chociaż doświadczenia u pacjentów z chorobą nerek w stadium końcowym są ograniczone.

Insulina icodec
Nie zaobserwowano różnic we właściwościach farmakokinetycznych insuliny icodec między uczestnikami zdrowymi a pacjentami z zaburzeniami czynności nerek.

Semaglutyd
Zaburzenia czynności nerek nie mają istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę semaglutydu. Wykazano to po podskórnym podaniu pojedynczej dawki 0,5 mg semaglutydu pacjentom z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek (pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentom dializowanym) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Wykazano to również w przypadku pacjentów z cukrzycą typu 2 i zaburzeniem czynności nerek na podstawie danych z badań klinicznych fazy IIIa, chociaż

doświadczenie ze stosowaniem produktu leczniczego u pacjentów z chorobą nerek w stadium końcowym było ograniczone.

Zaburzenia czynności wątroby

Insulina icodec
Nie zaobserwowano różnic we właściwościach farmakokinetycznych insuliny icodec między uczestnikami zdrowymi a pacjentami z zaburzeniami czynności wątroby.

Semaglutyd
Zaburzenia czynności wątroby nie mają wpływu na ekspozycję na semaglutyd. Farmakokinetykę semaglutydu oceniano u pacjentów z różnym stopniem zaburzenia czynności wątroby (pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby, w badaniu klinicznym obejmującym podskórne podanie semaglutydu w pojedynczej dawce 0,5 mg.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne dotyczące insuliny icodec/semaglutydu, wynikające z badań toksyczności po podaniu wielokrotnym nie ujawniają szczególnego wpływu na bezpieczeństwo dla człowieka.

Insulina icodec

Dane niekliniczne dotyczące jednej z substancji czynnych, insuliny icodec, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz toksycznego wpływu na rozród, nie ujawniają szczególnego wpływu na bezpieczeństwo dla człowieka. Stosunek potencjału mitogenicznego do metabolicznego dla insuliny icodec jest podobny jak dla insuliny ludzkiej.

Semaglutyd

Dane niekliniczne dotyczące jednej z substancji czynnych, semaglutydu, wynikające z badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym oraz genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego wpływu na bezpieczeństwo dla człowieka.

W wyniku działania produktów leczniczych z grupy agonistów receptora GLP-1 u gryzoni obserwowano niegroźne dla życia guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. W trwających dwa lata badaniach nad rakotwórczością u szczurów i myszy semaglutyd w dawkach powodujących istotną klinicznie ekspozycję wywoływał guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. Nie zaobserwowano występowania żadnych innych guzów związanych z leczeniem. Guzy wywodzące się z komórek C u gryzoni są wynikiem niegenotoksycznego, swoistego mechanizmu, w którym pośredniczy receptor GLP-1, na który gryzonie są szczególnie wrażliwe. Znaczenie tego mechanizmu u ludzi uważa się za niewielkie, lecz nie można wykluczyć go całkowicie.

W badaniach płodności u szczurów semaglutyd nie wpływał na reprodukcyjność ani płodność samców. U samic przy dawkach powodujących zmniejszenie masy ciała matki stwierdzano wydłużenie cyklu jajeczkowania oraz niewielkie skrócenie fazy ciałka żółtego (owulacji).

W badaniach dotyczących rozwoju zarodkowo-płodowego szczurów semaglutyd wykazywał działanie embriotoksyczne przy ekspozycji mniejszej niż ekspozycja klinicznie istotna. Semaglutyd powodował znaczne zmniejszenie masy ciała matki oraz zmniejszenie przeżywalności i wzrostu zarodków. U płodów obserwowano ciężkie deformacje szkieletowe i trzewne, w tym wpływ na kości długie, żebra, kręgi, ogon, naczynia krwionośne i komory mózgu. Wyniki oceny mechanistycznej wskazują, że mechanizm embriotoksyczności obejmował zachodzące za pośrednictwem receptorów GLP-1 zaburzenie podaży substancji odżywczych do zarodka poprzez szczurzy pęcherzyk żółtkowy. Ze względu na różnice w anatomii i czynności pęcherzyka żółtkowego między poszczególnymi gatunkami oraz ze względu na brak ekspresji receptora GLP-1 w pęcherzyku żółtkowym u naczelnych

innych niż ludzie, uznaje się za mało prawdopodobne, że opisywany mechanizm może mieć znaczenie u ludzi. Jednakże, nie można wykluczyć bezpośredniego wpływu semaglutydu na płód.

W badaniach dotyczących szkodliwego wpływu semaglutydu na reprodukcję królików i makaków (ang. cynomolgus monkeys), stwierdzono zwiększony odsetek poronień i nieznacznie zwiększoną częstość nieprawidłowości rozwoju płodu przy klinicznie istotnej ekspozycji na semaglutyd.
Te obserwacje były zbieżne ze znacznym zmniejszeniem masy ciała matki, wynoszącym do 16%.
Nie wiadomo, czy obserwowane skutki miały związek ze zmniejszonym spożyciem pokarmów przez matkę poprzez bezpośredni wpływ GLP-1.

Dokonano oceny wzrostu i rozwoju pourodzeniowego makaków. Stwierdzono nieznacznie mniejsze rozmiary potomstwa przy urodzeniu, jednak w okresie karmienia piersią różnice ulegały zatarciu.

U młodych szczurów semaglutyd powodował opóźnienie dojrzewania płciowego zarówno u samców, jak i u samic. Obserwowane opóźnienia nie miały wpływu na płodność i zdolność do reprodukcji żadnej z płci, ani na zdolność utrzymania ciąży u samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Cynku octan
Glicerol (E 422)
Fenol
Metakrezol
Sodu chlorek
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH) (E 524)
Kwas solny (do dostosowania pH) (E 507)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi.

Nie wolno dodawać produktu leczniczego Kyinsu do płynów infuzyjnych.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Okres ważności po pierwszym otwarciu wstrzykiwacza

Po pierwszym otwarciu lub jako doraźny zapas: przechowywać przez maksymalnie:
- 6 tygodni (Kyinsu (700 jednostek + 2 mg)/ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (0,43 ml));
- 8 tygodni (Kyinsu (700 jednostek + 2 mg)/ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (1,5 ml i 1 ml)).

Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C.
Można przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przed pierwszym otwarciem

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.
W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

Po pierwszym otwarciu lub jako doraźny zapas

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

0,43 ml, 1 ml lub 1,5 ml roztworu we wkładzie (szkło typu I) wyposażonym w tłok (chlorobutyl) i laminowany gumowy korek (bromobutyl) w wielodawkowym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu, polioksometylenu, kopolimeru poliwęglanu-akrylonitrylo-butadieno-styrenu i kopolimeru akrylonitrylo-butadieno-styrenu.

Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami o grubości 30G, 31G oraz 32G i długości do 8 mm.

Obudowa wstrzykiwacza ma kolor zielony, etykieta wstrzykiwacza ma kolor różowy, a na niebieskim polu podana jest moc produktu. Opakowanie zewnętrzne ma kolor różowy, a moc produktu leczniczego jest podana na niebieskim polu.

Wielkości opakowań

Kyinsu wstrzykiwacz zawierający 300 jednostek insuliny icodec i 0,86 mg semaglutydu w 0,43 ml roztworu

- 1 wstrzykiwacz bez igieł.
- 1 wstrzykiwacz i 6 jednorazowych igieł NovoFine Plus.

Kyinsu wstrzykiwacz zawierający 700 jednostek insuliny icodec i 2 mg semaglutydu w 1 ml roztworu

- 1 wstrzykiwacz bez igieł.
- 1 wstrzykiwacz i 9 jednorazowych igieł NovoFine Plus.

Kyinsu wstrzykiwacz zawierający 1050 jednostek insuliny icodec i 3 mg semaglutydu w 1,5 ml roztworu

- 1 wstrzykiwacz bez igieł.
- 1 wstrzykiwacz i 9 jednorazowych igieł NovoFine Plus.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt leczniczy może być stosowany tylko przez jedną osobę.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Kyinsu, jeśli roztwór nie jest przejrzysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny.

Nie wolno stosować produktu leczniczego Kyinsu, jeśli został zamrożony.

Zawsze przed każdym wstrzyknięciem należy założyć nową igłę.
Igły nie mogą być używane wielokrotnie. Igły należy wyrzucić natychmiast po użyciu.

W przypadku zablokowania się igły, pacjent musi postępować zgodnie z instrukcją użycia zamieszczoną na końcu ulotki dla pacjenta.

Szczegółowa instrukcja użycia, patrz koniec ulotki dla pacjenta.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 24 listopada 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu/en.

ANEKS II

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNYCH SUBSTANCJI CZYNNYCH ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznych substancji czynnych

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

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:
- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

- **Dodatkowe działania w celu minimalizacji ryzyka**

Przed wprowadzeniem produktu leczniczego do obrotu, podmiot odpowiedzialny udostępni materiał edukacyjny skierowany do wszystkich pacjentów, którzy będą leczeni produktem leczniczym Kyinsu. Materiał edukacyjny ma na celu zwiększenie świadomości oraz opis kluczowych etapów stosowania, w celu zminimalizowania ryzyka błędnego podania produktu leczniczego w wyniku pomyłki oraz w trakcie zmiany leczenia z innego produktu leczniczego stosowanego w leczeniu cukrzycy podawanego we wstrzyknięciach na produkt leczniczy Kyinsu podawany raz w tygodniu u dorosłych z cukrzycą typu 2.

Materiał edukacyjny zawiera informacje i instrukcje dotyczące następujących kluczowych elementów:

W przypadku błędu podczas zmiany leczenia z innego produktu leczniczego stosowanego w leczeniu cukrzycy podawanego we wstrzyknięciach:
- Instrukcje stwierdzające, że dostosowanie dawki produktu leczniczego Kyinsu różni się od dostosowania innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu cukrzycy podawanych we wstrzyknięciach.
- Zalecenia dotyczące ścisłego przestrzegania cotygodniowego schematu dawkowania zgodnie z zaleceniami fachowego personelu medycznego.
- Instrukcje dotyczące sprawdzenia, ile dawek jednostkowych wybrano przed wstrzyknięciem dawki tygodniowej.
- Instrukcje, aby zawsze używać licznika dawki i wskaźnika dawki do wyboru dawki. Nie należy liczyć kliknięć wstrzykiwacza w celu określenia dawki.

Błędy w leczeniu spowodowane pomyłką:
- Instrukcje aby zawsze przed każdym wstrzyknięciem sprawdzać etykietę produktu, w celu uniknięcia przypadkowego pomylenia produktu leczniczego Kyinsu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy podawanymi we wstrzyknięciach.

Podmiot odpowiedzialny uzgodni ostateczną treść materiału edukacyjnego wraz z planem komunikacji z właściwym organem w każdym państwie członkowskim przed dystrybucją materiału edukacyjnego w państwie członkowskim.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

ZEWNĘTRZNE OPAKOWANIE TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kyinsu (700 jednostek + 2 mg)/ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
insulina icodec/semaglutyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNYCH

1 ml roztworu zawiera 700 jednostek insuliny icodec i 2 mg semaglutydu.

Jeden wstrzykiwacz zawiera 300 jednostek insuliny icodec i 0,86 mg semaglutydu w 0,43 ml roztworu.
Jeden wstrzykiwacz zawiera 700 jednostek insuliny icodec i 2 mg semaglutydu w 1 ml roztworu.
Jeden wstrzykiwacz zawiera 1050 jednostek insuliny icodec i 3 mg semaglutydu w 1,5 ml roztworu.

10 dawek jednostkowych zawiera 10 jednostek insuliny icodec i 0,029 mg semaglutydu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Cynku octan, glicerol, fenol, metakrezol, sodu chlorek, sodu wodorotlenek (do dostosowania pH), kwas solny (do dostosowania pH), woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań
FlexTouch

1x0,43 ml wstrzykiwacz
1x0,43 ml wstrzykiwacz z 6 jednorazowymi igłami
1x1 ml wstrzykiwacz
1x1 ml wstrzykiwacz z 9 jednorazowymi igłami
1x1,5 ml wstrzykiwacz
1x1,5 ml wstrzykiwacz z 9 jednorazowymi igłami

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
podanie podskórne

raz na tydzień

Dawki jednostkowe widoczne są na wstrzykiwaczu.
Jeden odstęp odpowiada 10 dawkom jednostkowym.

Tu otworzyć

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Stosować wyłącznie przezroczysty, bezbarwny lub prawie bezbarwny roztwór.
Do stosowania tylko przez jedną osobę.
Do każdego wstrzyknięcia należy używać nowej igły.
Opakowanie nie zawiera igieł

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności - EXP
Po pierwszym otwarciu: Zużyć w ciągu 6 tygodni (wstrzykiwacz o pojemności 0,43 ml)
Po pierwszym otwarciu: Zużyć w ciągu 8 tygodni (wstrzykiwacze o pojemności 1 ml i 1,5 ml)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
Nie zamrażać.

Po pierwszym otwarciu:
Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C.
Można przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
Nakładać nasadkę na wstrzykiwacz w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Igłę należy wyrzucić po każdym wstrzyknięciu, z zachowaniem ostrożności.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/25/1992/001 1 wstrzykiwacz o pojemności 0,43 ml bez igieł
EU/1/25/1992/002 1 wstrzykiwacz o pojemności 0,43 ml z 6 jednorazowymi igłami
EU/1/25/1992/003 1 wstrzykiwacz o pojemności 1 ml bez igieł
EU/1/25/1992/004 1 wstrzykiwacz o pojemności 1 ml z 9 jednorazowymi igłami
EU/1/25/1992/005 1 wstrzykiwacz o pojemności 1,5 ml bez igieł
EU/1/25/1992/006 1 wstrzykiwacz o pojemności 1,5 ml z 9 jednorazowymi igłami

13. NUMER SERII

Nr serii - Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Kyinsu

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kyinsu (700 jednostek + 2 mg)/ml roztwór do wstrzykiwań
insulina icodec/semaglutyd
FlexTouch
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

podanie podskórne
raz na tydzień

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY JEDNOSTEK

0,43 ml
1 ml
1,5 ml

6. INNE

Novo Nordisk A/S

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kyinsu (700 jednostek + 2 mg)/ml roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
insulina icodec/semaglutyd

▼Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.
- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki
1. Co to jest lek Kyinsu i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kyinsu
3. Jak stosować lek Kyinsu
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kyinsu
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kyinsu i w jakim celu się go stosuje

Kyinsu jest lekiem stosowanym w leczeniu cukrzycy, zawierającym dwie substancje czynne:
- Insulina icodec: insulina analogowa działająca w taki sam sposób, jak insulina wytwarzana naturalnie, ale dłużej. Pomaga kontrolować ilość cukru we krwi w organizmie.
- Semaglutyd: działa w organizmie jak hormon glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1). Zmniejsza stężenie cukru we krwi, gdy jest ono zbyt duże.

Lek Kyinsu stosuje się w celu kontrolowania dużego stężenia cukru we krwi u osób dorosłych z cukrzycą typu 2, łącznie z dietą i ćwiczeniami fizycznymi w skojarzeniu z doustnymi lekami przeciwcukrzycowymi.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kyinsu

Kiedy nie stosować leku Kyinsu
- jeśli pacjent ma uczulenie na insulinę icodec, semaglutyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności
Przed rozpoczęciem stosowania leku Kyinsu należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:
- pacjent choruje na cukrzycę typu 1 – chorobę, w której organizm nie produkuje wystarczającej ilości insuliny.
- u pacjenta występuje cukrzycowa kwasica ketonowa – powikłanie powodujące nadmiar kwasu we krwi.
- u pacjenta występuje małe stężenie cukru we krwi. Może wystąpić, jeśli dawka leku Kyinsu jest zbyt duża, w przypadku pominięcia posiłku lub podjęcia nieplanowanego, forsownego wysiłku

fizycznego – należy postępować zgodnie z informacjami podanymi na końcu niniejszej ulotki w punkcie „Za małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)”.
- u pacjenta występuje duże stężenie cukru we krwi – należy postępować zgodnie z informacjami podanymi na końcu niniejszej ulotki w punkcie „Zbyt duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)”.
- u pacjenta występuje ciężka niewydolność serca.
- pacjent przyjmuje pioglitazon. Stosowanie pioglitazonu w skojarzeniu z insuliną wymaga szczególnej uwagi – patrz „Lek Kyinsu a inne leki” poniżej.
- pacjent ma choroby oczu. Nagła poprawa kontroli stężenia cukru we krwi może prowadzić do przemijającego nasilenia retinopatii cukrzycowej. Ta choroba oczu może powodować utratę wzroku i ślepotę u osób z cukrzycą. Jeżeli u pacjenta występują zaburzenia widzenia, należy skonsultować się z lekarzem.
- w przypadku wystąpienia wolnego (opóźnionego) opróżniania żołądka (zwanego gastroparezą), stosowanie leku Kyinsu może prowadzić do wystąpienia ciężkich lub nasilonych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego.

Należy upewnić się, że pacjent używa właściwego leku. Przed każdym wstrzyknięciem należy zawsze sprawdzić etykietę wstrzykiwacza, aby uniknąć pomylenia leku Kyinsu z innymi lekami. Pacjenci niewidomi lub słabo widzący powinni uzyskać pomoc osoby dobrze widzącej, przeszkolonej w zakresie używania wstrzykiwacza.

W trakcie leczenia lekiem Kyinsu należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką, jeśli:
- u pacjenta występuje silny i utrzymujący się ból brzucha. Może to być objaw stanu zapalnego trzustki (ostre zapalenie trzustki).
- u pacjenta nastąpiła utrata płynów z organizmu (odwodnienie), np. w przypadku wymiotów i biegunki. Ważne jest, aby pić dużo płynów, zwłaszcza w pierwszych tygodniach leczenia za pomocą leku Kyinsu. Ma to szczególne znaczenie w przypadku pacjentów z chorobą nerek.
- u pacjenta występują zmiany skórne w miejscu wstrzyknięcia. Miejsce wstrzyknięcia należy zmieniać regularnie, aby zapobiec zmianom w tkance tłuszczowej pod skórą. Takie zmiany obejmują zgrubienie lub obkurczenie się skóry lub powstawanie grudek pod skórą. Lek Kyinsu może nie działać zbyt dobrze w przypadku wstrzyknięcia w obszar, w którym występują grudki (patrz punkt 3 „Jak stosować lek Kyinsu”). Jeżeli obecnie insulina jest wstrzykiwana w obszar, w którym występują grudki, to przed zmianą obszaru należy porozmawiać z lekarzem. Lekarz może zalecić dokładniejsze sprawdzenie stężenia cukru we krwi i dostosowanie dawki leku Kyinsu lub innego leku na cukrzycę.

<u>Zmiana z innych leków na cukrzycę we wstrzyknięciach</u>
Ważne jest, aby zawsze sprawdzać, czy pacjent wstrzykuje przepisaną dawkę, zwłaszcza przy zmianie z leków na cukrzycę we wstrzyknięciach podawanych codziennie lub innych podawanych raz w tygodniu na lek Kyinsu podawany raz w tygodniu. Należy zawsze przestrzegać zaleceń lekarza dotyczących dawki leku, jaką należy wstrzyknąć (patrz punkt 3). W razie wątpliwości dotyczących stosowania leku Kyinsu należy porozmawiać z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

<u>Przedostanie się pokarmu lub płynu do płuc w trakcie znieczulenia</u>
U niektórych pacjentów przyjmujących leki takie jak semaglutyd (jedna z substancji czynnych leku Kyinsu) występowały problemy z przedostawaniem się jedzenia lub płynu z żołądka do płuc podczas znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji. Należy poinformować lekarza o przyjmowaniu leku Kyinsu przed wykonaniem zabiegu wymagającego znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji.

<u>Przeciwciała przeciw lekowi Kyinsu</u>
Leczenie lekiem Kyinsu może powodować wytwarzanie przez organizm przeciwciał przeciwko insulinie lub przeciwko hormonowi GLP-1. W bardzo rzadkich przypadkach może to wymagać zmiany dawki leku Kyinsu.

Dzieci i młodzież
Nie należy podawać tego leku dzieciom i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Nie ma doświadczenia dotyczącego stosowania Kyinsu w tej grupie wiekowej.

Lek Kyinsu a inne leki
Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować. Niektóre leki mają wpływ na stężenie cukru we krwi, dlatego może być konieczna zmiana dawki leku Kyinsu.

W przypadku stosowania **insuliny bazowej lub agonisty receptora GLP-1** należy omówić z lekarzem, kiedy należy przerwać leczenie insuliną bazową i agonistą receptora GLP-1 przed rozpoczęciem stosowania leku Kyinsu.

Poniżej wymienione są najważniejsze leki mające wpływ na leczenie lekiem Kyinsu.

Może być konieczne zmniejszenie dawki leku Kyinsu, jeśli pacjent stosuje:
- inne leki przeciwcukrzycowe (doustnie lub we wstrzyknięciach);
- sulfonamidy – w leczeniu zakażeń bakteryjnych;
- steroidy anaboliczne (takie jak testosteron);
- leki blokujące receptory beta-adrenergiczne – w przypadku wysokiego ciśnienia krwi, chorób serca lub innych chorób. Te leki mogą utrudnić rozpoznanie objawów zapowiadających za małe stężenie cukru we krwi (patrz informacja w ramce na końcu tej ulotki „Objawy zapowiadające za małe stężenie cukru we krwi”);
- kwas acetylosalicylowy i leki nazywane salicylanami – przeciwbólowo lub w celu obniżenia gorączki;
- inhibitory monoaminooksydazy – w leczeniu depresji lub choroby Parkinsona;
- inhibitory enzymu konwertującego angiotensynę – w leczeniu niektórych chorób serca lub wysokiego ciśnienia krwi.

Te leki mogą powodować zmniejszenie stężenia glukozy we krwi (hipoglikemia), gdy są stosowane w połączeniu z lekiem Kyinsu.

Może być konieczne zwiększenie dawki leku Kyinsu, jeśli pacjent stosuje:
- danazol – lek wpływający na owulację;
- doustne środki antykoncepcyjne;
- hormony tarczycy – w leczeniu schorzeń tarczycy;
- hormon wzrostu – w leczeniu niedoboru hormonu wzrostu;
- glikokortykosteroidy (takie jak kortyzon) – w leczeniu stanów zapalnych;
- leki sympatykomimetyczne, takie jak epinefryna (adrenalina), salbutamol lub terbutalina – w leczeniu astmy;
- tiazydy – w leczeniu wysokiego ciśnienia krwi lub nadmiernego zatrzymania płynów w organizmie.

Te leki mogą powodować zwiększenie stężenia glukozy we krwi (hiperglikemia), gdy są stosowane jednocześnie z lekiem Kyinsu.

Warfaryna lub inne podobne **leki** przyjmowane doustnie **w celu zmniejszenia krzepliwości krwi**. Konieczne może być częste wykonywanie badań krwi w celu sprawdzenia, jak szybko krzepnie krew.

Oktreotyd i lanreotyd – w leczeniu akromegalii, rzadkiej choroby związanej z nadmiarem hormonu wzrostu. Mogą one zarówno zwiększać, jak i zmniejszać stężenie cukru we krwi.

Pioglitazon – lek przeciwcukrzycowy podawany doustnie w cukrzycy typu 2. U niektórych pacjentów z długotrwałą cukrzycą typu 2, chorobą serca lub wcześniejszym udarem mózgu wystąpiła niewydolność serca podczas leczenia pioglitazonem w skojarzeniu z insuliną. Należy niezwłocznie poinformować lekarza w przypadku wystąpienia objawów niewydolności serca, takich jak duszność, zmęczenie, zatrzymanie płynów, zwiększenie masy ciała, obrzęk wokół kostek.

Stosowanie leku Kyinsu z alkoholem
W przypadku spożywania alkoholu stężenie cukru we krwi może się zwiększać lub zmniejszać. Należy sprawdzać stężenie cukru we krwi częściej niż zwykle w przypadku spożywania alkoholu.

Ciąża i karmienie piersią
Leku nie należy stosować w okresie ciąży, gdyż nie wiadomo, czy może mieć on szkodliwy wpływ na płód. Dlatego w trakcie stosowania tego leku zaleca się stosowanie skutecznej antykoncepcji. Jeśli pacjentka chce zajść w ciążę, powinna omówić z lekarzem, jak zmienić leczenie, ponieważ należy przerwać stosowanie tego leku co najmniej 2 miesiące wcześniej.

Nie wiadomo, czy ten lek przenika do mleka matki i nie można wykluczyć zagrożenia dla dziecka. Dlatego stosowanie leku Kyinsu nie jest zalecane podczas karmienia piersią. Lekarz zdecyduje, czy należy przerwać leczenie tym lekiem, czy karmienie piersią.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn
Lek Kyinsu nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn, ale zmienia stężenie cukru we krwi. Za małe lub zbyt duże stężenie cukru we krwi może wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Może również zmniejszyć zdolność koncentracji lub reagowania, co może stanowić zagrożenie dla pacjenta lub innych osób. Należy poprosić lekarza lub pielęgniarkę o poradę, jeśli:
- u pacjenta często występuje małe stężenie cukru we krwi;
- pacjent ma trudności w rozpoznawaniu za małego stężenia cukru we krwi.

Lek Kyinsu zawiera sód
Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Kyinsu

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Lek Kyinsu podaje się **raz w tygodniu**.
- Lek Kyinsu należy wstrzykiwać tego samego dnia tygodnia. Aby ułatwić zapamiętanie, że ten lek należy wstrzykiwać tylko raz w tygodniu, zaleca się zapisanie wybranego dnia tygodnia w kalendarzu.
- Lek można stosować o dowolnej porze dnia.

Jaką lość leku należy wstrzykiwać
Lekarz z pacjentem zadecydują:
- jaka ilość leku Kyinsu będzie potrzebna w każdym tygodniu;
- kiedy należy sprawdzać stężenie cukru we krwi;
- kiedy konieczna jest zmiana dawki – lekarz może zmienić dawkę w zależności od stężenia cukru we krwi;
- jeśli istnieje potrzeba dostosowania leczenia w przypadku stosowania innych leków.

Maksymalna zalecana dawka tygodniowa wynosi 350 dawek jednostkowych.

Jak podawać lek Kyinsu
Lek Kyinsu znajduje się we wstrzykiwaczu z możliwością nastawiania dawki.
- Lek Kyinsu jest podawany we wstrzyknięciu pod skórę (wstrzyknięcie podskórne). Nie należy go wstrzykiwać do żyły ani do mięśnia.
    - Najlepsze miejsca do wykonania wstrzyknięcia to przednia część uda, górna część ramion lub brzuch.
    - Należy za każdym razem zmieniać miejsce wstrzyknięcia w obrębie danego obszaru, aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia grudek i wgłębień pod skórą (patrz punkt 2 i 4).

    - Do każdego wstrzyknięcia należy zawsze użyć nowej igły. Ponowne użycie igieł zwiększa ryzyko blokowania się igieł, co prowadzi do niedokładnego dawkowania. Igłę należy wyrzucić po każdym użyciu, z zachowaniem ostrożności.
    - W celu uniknięcia błędów w dawkowaniu oraz potencjalnego przedawkowania nie należy pobierać leku ze wstrzykiwacza za pomocą strzykawki.
- Lek Kyinsu podaje się w „dawkach jednostkowych". Licznik dawki na wstrzykiwaczu pokazuje liczbę dawek jednostkowych.
- Wstrzykiwacze z lekiem Kyinsu mogą zawierać następujące dawki:
    - Wstrzykiwacz 0,43 ml dostarcza od 10 do 300 dawek jednostkowych w jednym wstrzyknięciu w odstępach co 10 dawek jednostkowych.
    - Wstrzykiwacz 1 ml dostarcza od 10 do 350 dawek jednostkowych w jednym wstrzyknięciu w odstępach co 10 dawek jednostkowych.
    - Wstrzykiwacz 1,5 ml dostarcza od 10 do 350 dawek jednostkowych w jednym wstrzyknięciu w odstępach co 10 dawek jednostkowych.
- 10 dawek jednostkowych zawiera 10 jednostek insuliny icodec i 0,029 mg semaglutydu.

Przed wstrzyknięciem leku należy zawsze sprawdzić etykietę na wstrzykiwaczu, aby upewnić się, że używa się właściwego wstrzykiwacza.

Osoby niewidome lub mające trudności z odczytaniem licznika dawki na wstrzykiwaczu, nie powinny korzystać ze wstrzykiwacza bez pomocy. Należy uzyskać pomoc osoby dobrze widzącej, przeszkolonej w zakresie używania wstrzykiwacza.

Przed pierwszym użyciem leku Kyinsu lekarz lub pielęgniarka pokażą pacjentowi, jak należy wykonywać wstrzyknięcia.
Należy dokładnie zapoznać się z „Instrukcją użycia" zamieszczoną na odwrocie niniejszej ulotki dla pacjenta i używać wstrzykiwacza w sposób opisany w instrukcji.

Kiedy nie stosować leku Kyinsu
- w pompach insulinowych;
- jeśli wstrzykiwacz jest uszkodzony lub był przechowywany nieprawidłowo (patrz punkt 5);
- jeśli obecne są widoczne cząstki stałe – roztwór powinien być przezroczysty i bezbarwny.

W przypadku zaburzeń czynności nerek lub wątroby
Może być konieczne częstsze sprawdzanie stężenia cukru we krwi. Należy zwrócić się do lekarza w sprawie zmiany dawki leku.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Kyinsu
Stężenie cukru we krwi może być małe lub mogą wystąpić nudności lub wymioty. Jeśli stężenie cukru we krwi będzie małe, należy zapoznać się z informacjami podanymi na końcu niniejszej ulotki – „Za małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)".

Pominięcie zastosowania leku Kyinsu
- Jeżeli od momentu, w którym lek Kyinsu powinien być wstrzyknięty upłynęły 3 dni lub mniej, należy wykonać wstrzyknięcie natychmiast, kiedy pacjent sobie o tym przypomni. Następną dawkę należy wstrzyknąć w ustalonym wcześniej dniu.
- Jeżeli od momentu, w którym lek Kyinsu powinien być wstrzyknięty upłynęły więcej niż 3 dni, należy wykonać wstrzyknięcie natychmiast, kiedy pacjent sobie o tym przypomni. Pacjent powinien wstrzyknąć kolejną dawkę leku Kyinsu tydzień po wstrzyknięciu pominiętej dawki. Jeżeli pacjent chce wrócić do ustalonego wcześniej dnia dawkowania, może zrobić to po konsultacji z lekarzem, poprzez wydłużanie odstępu pomiędzy kolejnymi dawkami.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Przerwanie stosowania leku Kyinsu
Nie należy przerywać stosowania leku Kyinsu bez konsultacji z lekarzem. Przerwanie stosowania leku Kyinsu może doprowadzić do zwiększenia stężenie cukru we krwi (hiperglikemii) i do kwasicy ketonowej. Należy zapoznać się z informacjami podanymi na końcu niniejszej ulotki „Zbyt duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)".

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane
- **małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)** – bardzo często (może wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów)
  - Małe stężenie cukru we krwi może być bardzo poważne.
  - Jeśli stężenie cukru we krwi jest za małe, może prowadzić do utraty przytomności.
  - Bardzo małe stężenie cukru we krwi może powodować uszkodzenie mózgu i może zagrażać życiu.

  Należy niezwłocznie zwiększyć stężenie cukru we krwi w przypadku wystąpienia objawów małego stężenia cukru we krwi (patrz porada „Za małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)" na końcu niniejszej ulotki).
- **uszkodzenie siatkówki oczu (powikłania retinopatii cukrzycowej), które może powodować problemy ze wzrokiem** – często (może wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)
  Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli w trakcie leczenia tym lekiem u pacjenta wystąpią jakiekolwiek problemy ze wzrokiem, takie jak zaburzenia widzenia.
- **zmiany skórne w miejscu wstrzyknięcia (lipodystrofia, amyloidoza skórna)** – rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów)
  W przypadku zbyt częstego wstrzykiwania leku w to samo miejsce:
  - skóra może się obkurczyć lub ulec zgrubieniu
  - grudki pod skórą mogą być również spowodowane przez gromadzenie się białka o nazwie amyloid.

  Ten lek może nie działać odpowiednio jeśli zostanie wstrzyknięty w obszar, w którym występują grudki, pogrubienie lub obkurczenie skóry. Za każdym razem należy zmieniać miejsce wstrzyknięcia, co pomoże zapobiec wystąpieniu tych zmian skórnych.
- **ciężkie reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne)** – rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów)
  W przypadku wystąpienia objawów, takich jak trudności z oddychaniem, obrzęk twarzy, warg, języka i (lub) gardła z trudnościami w przełykaniu, lub przyspieszone bicie serca, należy natychmiast uzyskać pomoc medyczną i niezwłocznie skontaktować się z lekarzem.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów):
- złe samopoczucie (nudności);
- biegunka;
- wymioty;
- zaparcia.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)
- reakcje nadwrażliwości, takie jak wysypka lub swędzenie;
- zmniejszony apetyt;
- ból głowy;
- zawroty głowy;

- szybkie bicie serca;
- ból brzucha;
- wzdęcie brzucha;
- niestrawność (dyspepsja);
- zapalenie błony śluzowej żołądka (nieżyt żołądka);
- refluks lub zgaga („choroba refluksowa przełyku”);
- odbijanie się;
- nadmierna ilość gazów jelitowych (wzdęcia);
- zmęczenie;
- zwiększona aktywność enzymów trzustkowych;
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów)
- zmiana odczuwania smaku pokarmów lub napojów (dysgeuzja);
- stan zapalny trzustki (ostre zapalenie trzustki);
- opóźnienie opróżniania żołądka;
- kamienie żółciowe;
- obrzęk, zwłaszcza kostek i stóp, spowodowany zatrzymaniem płynów (obrzęk obwodowy).

Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)
- niedrożność jelit;
- obrzęk twarzy, warg, języka i (lub) gardła z trudnościami w przełykaniu (obrzęk naczynioruchowy).

Zgłaszanie działań niepożądanych
Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kyinsu

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza i opakowaniu zewnętrznym po „Termin ważności - EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przed pierwszym otwarciem
Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C).
Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.
W celu ochrony przed światłem, nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.

Po pierwszym otwarciu lub jako doraźny zapas
Wstrzykiwacz Kyinsu można przechowywać w temperaturze pokojowej (poniżej 30 °C) lub w lodówce (2 °C – 8 °C) przez maksymalnie:
- 6 tygodni (wstrzykiwacz o pojemności 0,43 ml)
  lub
- 8 tygodni (wstrzykiwacze o pojemności 1 ml i 1,5 ml).

Nie stosować tego leku, jeśli roztwór nie jest przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny.

Nie stosować tego leku, jeśli został zamrożony.

W celu ochrony przed światłem należy zawsze nakładać nasadkę na wstrzykiwacz, gdy nie jest on używany.

Ten lek może być stosowany tylko przez jedną osobę.

Zawsze przed każdym wstrzyknięciem należy założyć nową igłę.
Igły nie mogą być używane wielokrotnie. Igły należy wyrzucić natychmiast po użyciu.
W przypadku zablokowania się igły, pacjent musi postępować zgodnie z instrukcją użycia zamieszczoną na końcu ulotki dla pacjenta dołączonej do opakowania.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kyinsu

- Substancjami czynnymi są insulina icodec i semaglutyd. Każdy ml roztworu zawiera 700 jednostek insuliny icodec i 2 mg semaglutydu.
  - Kyinsu (700 jednostek + 2 mg)/ml (0,43 ml) zawiera 300 jednostek insuliny icodec i 0,86 mg semaglutydu.
  - Kyinsu (700 jednostek + 2 mg)/ml (1 ml) zawiera 700 jednostek insuliny icodec i 2 mg semaglutydu.
  - Kyinsu (700 jednostek/ml + 2 mg)/ml (1,5 ml) zawiera 1050 jednostek insuliny icodec i 3 mg semaglutydu.

- Pozostałe składniki to cynku octan, glicerol (E 422), fenol, metakrezol, sodu chlorek, sodu wodorotlenek (do dostosowania pH) (E 524), kwas solny (do dostosowania pH) (E 507) oraz woda do wstrzykiwań (patrz punkt 2 „Lek Kyinsu zawiera sód”).

Jak wygląda lek Kyinsu i co zawiera opakowanie
Lek Kyinsu jest przezroczystym i bezbarwnym lub prawie bezbarwnym roztworem do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami o grubości 30G, 31G oraz 32G i długości do 8 mm.

Opakowanie zewnętrzne ma kolor różowy, a moc leku jest podana na niebieskim polu. Obudowa wstrzykiwacza ma kolor zielony, etykieta wstrzykiwacza ma kolor różowy, a moc leku jest zaznaczona na niebieskim polu.

Wielkości opakowań

- Wielkość opakowania: 1 wstrzykiwacz o pojemności 0,43 ml (bez igieł).
- Wielkość opakowania: 1 wstrzykiwacz o pojemności 0,43 ml (z 6 jednorazowymi igłami NovoFine Plus).
- Wielkość opakowania: 1 wstrzykiwacz o pojemności 1 ml (bez igieł).
- Wielkość opakowania: 1 wstrzykiwacz o pojemności 1 ml (z 9 jednorazowymi igłami NovoFine Plus).
- Wielkość opakowania: 1 wstrzykiwacz o pojemności 1,5 ml (bez igieł).
- Wielkość opakowania: 1 wstrzykiwacz o pojemności 1,5 ml (z 9 jednorazowymi igłami NovoFine Plus).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca
Novo Nordisk A/S
Novo Alle 1
2880 Bagsvaerd
Dania

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji
Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków https://www.ema.europa.eu.

HIPOGLIKEMIA I HIPERGLIKEMIA

Ogólne zdarzenia związane z leczeniem cukrzycy
Za małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)
Może wystąpić w wyniku:
- spożycia alkoholu;
- podania zbyt dużej dawki leku Kyinsu;
- większego niż zwykle wysiłku fizycznego;
- za małego posiłku lub pominięcia go.

Objawy zapowiadające za małe stężenie cukru we krwi, które mogą pojawić się nagle:
- ból głowy;
- szybkie bicie serca;
- nudności lub uczucie silnego głodu;
- zimne poty lub chłodna blada skóra;
- krótkotrwałe zaburzenia widzenia;
- drżenie lub pobudzenie nerwowe, albo niepokój;
- nienaturalne uczucie zmęczenia, osłabienia lub senności.
- niewyraźna mowa, uczucie dezorientacji, trudności z koncentracją.

Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na za małe stężenie cukru we krwi:
- spożyć tabletki z glukozą lub inną bogatą w cukier przekąskę, jak słodycze, ciastka lub sok owocowy (na wszelki wypadek zawsze należy mieć przy sobie tabletki z glukozą lub bogatą w cukier przekąskę);
- jeśli to możliwe, zmierzyć stężenie cukru we krwi i odpocząć. Może być konieczne wykonanie więcej niż jednego pomiaru stężenia cukru we krwi. Wynika to z faktu, że poprawa stężenia cukru we krwi może nie nastąpić od razu;
- następnie należy poczekać na ustąpienie objawów za małego stężenia cukru we krwi lub do ustabilizowania stężenia cukru we krwi. Następnie kontynuować leczenie jak zwykle.

Co powinny zrobić inne osoby, gdy pacjent straci przytomność
Pacjent powinien poinformować o cukrzycy wszystkich, z którymi przebywa. Należy poinformować inne osoby o konsekwencjach za małego stężenia glukozy we krwi, w tym o ryzyku utraty przytomności.

Należy poinformować odpowiednie osoby, że w przypadku utraty przytomności, muszą:
- ułożyć pacjenta na boku;
- natychmiast poszukać pomocy medycznej;
- **nie** podawać pacjentowi jedzenia ani picia, gdyż istnieje ryzyko zadławienia.

Pacjent może szybciej odzyskać przytomność, jeśli otrzyma glukagon. Może go podać jedynie osoba, która wie, jak go stosować.
- Po podaniu glukagonu, od razu po odzyskaniu przytomności, należy spożyć cukier lub przekąskę zawierającą cukier.
- Jeśli pacjent nie reaguje na podanie glukagonu, powinien być leczony w szpitalu.

Jeśli bardzo małe stężenie cukru we krwi nie jest odpowiednio leczone, może spowodować uszkodzenie mózgu. Może ono trwać krótko lub długo. Może też doprowadzić do śmierci.

Należy porozmawiać z lekarzem, jeśli:
- wystąpiło za małe stężenie cukru we krwi, które doprowadziło do utraty przytomności;
- miało miejsce podanie glukagonu;
- w ostatnim czasie wystąpiło kilkakrotnie za małe stężenie cukru we krwi.

Dawkowanie wstrzyknięć leku Kyinsu, dieta lub aktywność fizyczna mogą wymagać zmiany.

Zbyt duże stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)
Może wystąpić w wyniku:
- spożycia alkoholu;
- infekcji lub gorączki;
- zastosowania za małej dawki leku Kyinsu;
- spożycia większego niż zwykle posiłku lub podjęcia mniejszego niż zwykle wysiłku fizycznego;
- ciągłego stosowania za małej dawki leku Kyinsu;
- pominięcia dawki leku Kyinsu lub zaprzestania stosowania leku Kyinsu bez konsultacji z lekarzem.

Objawy zapowiadające zbyt duże stężenie cukru, które zazwyczaj pojawiają się stopniowo:
- uczucie pragnienia;
- zaczerwieniona lub sucha skóra;
- utrata apetytu;
- uczucie senności i zmęczenia;
- częstsze oddawanie moczu;
- suchość w ustach lub owocowa woń oddechu (zapach acetonu);
- złe samopoczucie (nudności lub wymioty).

Mogą to być objawy bardzo poważnego stanu – kwasicy ketonowej. Polega on na gromadzeniu się kwasu we krwi, wynikającym z rozkładania przez organizm tłuszczu, a nie cukru. Brak leczenia może prowadzić do śpiączki cukrzycowej, a nawet do śmierci.

Co należy zrobić, jeśli objawy wskazują na zbyt duże stężenie cukru we krwi:
- sprawdzić stężenie cukru we krwi;
- sprawdzić obecność ciał ketonowych w moczu lub we krwi;
- natychmiast poszukać pomocy medycznej.

Instrukcja użycia

Przed rozpoczęciem stosowania igły i wstrzykiwacza z lekiem Kyinsu, **należy zawsze uważnie przeczytać niniejsze instrukcje** i omówić z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą technikę prawidłowego wstrzykiwania leku Kyinsu.

Lek Kyinsu to wstrzykiwacz jednorazowego użytku zawierający roztwór do wstrzykiwań insuliny icodec i semaglutydu **(700 jednostek + 2 mg)/ml.**

Lek Kyinsu podaje się w **„dawkach jednostkowych".**
Za pomocą wstrzykiwacza można podać lek w odstępie co 10 dawek jednostkowych.
W jednym wstrzyknięciu wstrzykiwacz może podawać dawki:
- od 10 dawek jednostkowych wynoszących 10 jednostek insuliny icodec + 0,029 mg semaglutydu;
- do 350 dawek jednostkowych wynoszących 350 jednostek insuliny icodec + 1 mg semaglutydu.

Nie przeliczać dawki. Ustawiona liczba dawek jednostkowych jest taka sama, jak liczba wskazywana na liczniku dawki.

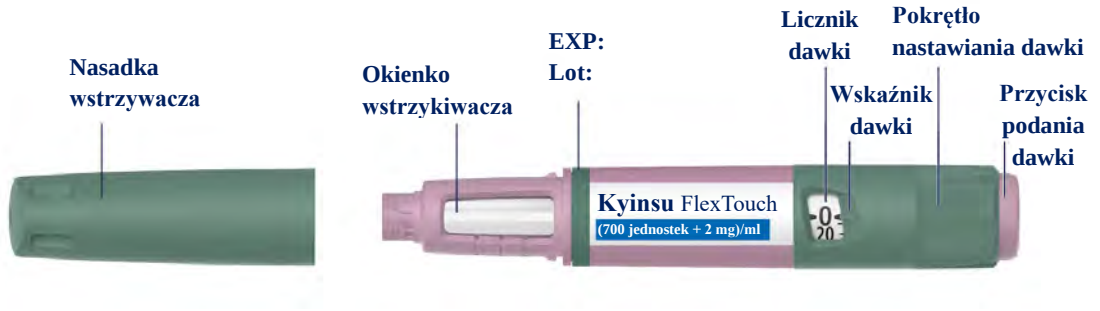
Należy zawsze zacząć od sprawdzenia etykiety wstrzykiwacza, aby upewnić się, że zawiera on lek Kyinsu (700 jednostek + 2 mg)/ml.

Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami 30G, 31G, i 32G o długości do 8 mm.

Wstrzyknięcie raz w tygodniu

Wstrzykiwacz z lekiem Kyinsu

Uwaga: Używany wstrzykiwacz może się różnić od przykładowego wstrzykiwacza pokazanego na rysunku. Niniejsza instrukcja dotyczy wszystkich wstrzykiwaczy z lekiem Kyinsu.



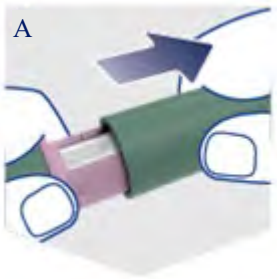
Informacje na temat igieł
Do każdego wstrzyknięcia należy zawsze użyć nowej igły. Sprawdzić przepływ zgodnie z opisem w „Etapie 2" i użyć nowej igły do każdego wstrzyknięcia. Po każdym użyciu należy zawsze usunąć igłę.

Igła NovoFine Plus (przykład)

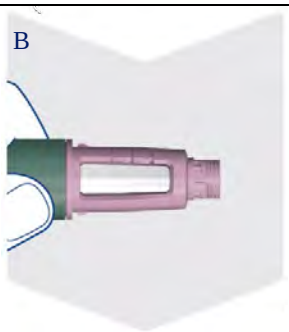


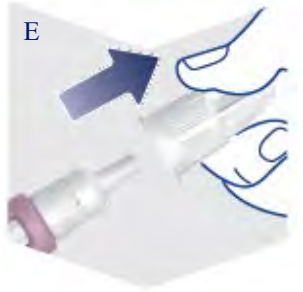
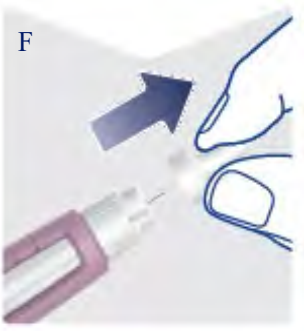
Etap 1 Przygotowanie wstrzykiwacza z nową igłą

- **Sprawdzić nazwę i stężenie na etykiecie wstrzykiwacza,** aby upewnić się, że zawiera lek Kyinsu **(700 jednostek + 2 mg)/ml.**
- **Zdjąć nasadkę wstrzykiwacza.** Patrz rysunek A.



- **Należy zawsze sprawdzić, czy roztwór we wstrzykiwaczu jest przezroczysty i bezbarwny lub prawie bezbarwny.**
- Spojrzeć przez okienko wstrzykiwacza. Jeśli roztwór jest mętny lub zawiera cząstki stałe, nie używać wstrzykiwacza. Patrz rysunek B.



• **Do każdego wstrzyknięcia należy zawsze użyć nowej igły.** • Sprawdzić papierową nalepkę i zewnętrzną osłonkę igły czy nie są uszkodzone. Jakiekolwiek widoczne uszkodzenie może mieć wpływ na sterylność. Wyrzucić igłę i użyć nowej. • **Wziąć nową igłę i oderwać papierową nalepkę.** • **Nie nakładać nowej igły na wstrzykiwacz, dopóki nie jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia.** Patrz rysunek C.	C 
• **Nałożyć igłę bezpośrednio na wstrzykiwacz. Obrócić, aż zostanie solidnie przymocowana.** Patrz rysunek D.	D 
• **Igła jest zakryta dwiema osłonkami. Należy zdjąć obie osłonki.** Jeśli obie osłonki nie zostaną zdjęte, lek nie zostanie podany. • **Zdjąć zewnętrzną osłonkę igły i zachować ją na później. Będzie potrzebna po wstrzyknięciu leku, w celu bezpiecznego usunięcia igły ze wstrzykiwacza.** Patrz rysunek E. • **Zdjąć wewnętrzną osłonkę igły i wyrzucić ją.** Patrz rysunek F. • Na końcu igły może pojawić się kropla roztworu. Jest to normalne, ale i tak przed każdym wstrzyknięciem należy sprawdzić przepływ roztworu. Patrz **„Etap 2”.** • **Nigdy nie używać zgiętej lub uszkodzonej igły.**	E  F 

Etap 2 Sprawdzenie przepływu insuliny przed każdym wstrzyknięciem

- **Należy zawsze sprawdzić przepływ insuliny przed każdym wstrzyknięciem.** Pozwoli to upewnić się, że zostanie podana pełna dawka leku Kyinsu.
- Obracać pokrętło nastawiania dawki w kierunku zgodnym z ruchem wskazówek zegara do momentu, aż na liczniku dawki pojawi się pierwszy znacznik **(10 dawek jednostkowych)**. Patrz rysunek G.

G



- Upewnić się, że znacznik zrównał się ze wskaźnikiem dawki. Patrz rysunek H.

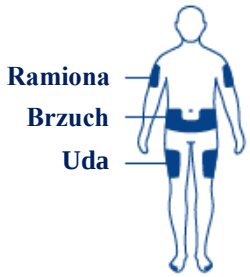
H



- Trzymać wstrzykiwacz igłą skierowaną do góry.
- **Wcisnąć przycisk podania dawki i przytrzymać go do momentu, kiedy licznik dawki pokaże 0. ** Wartość 0 musi zrównać się ze wskaźnikiem dawki.
- **Na końcu igły powinna pojawić się kropla roztworu.** Ta kropla wskazuje, że wstrzykiwacz jest gotowy do użycia. Patrz rysunek I.
- **Jeśli kropla nie pojawi się, należy ponownie sprawdzić przepływ.** Można to zrobić łącznie maksymalnie sześć razy.
- **Jeśli kropla nadal się nie pojawia,** igła może być niedrożna. Zmienić igłę zgodnie z opisem w **„Etapie 5” i „Etapie 1”.**
- Następnie ponownie sprawdzić przepływ insuliny.
- **Nie stosować wstrzykiwacza,** jeśli kropla roztworu nadal się nie pojawia.

I



Etap 3 Nastawienie dawki	
• Sprawdzić, czy wskaźnik dawki jest ustawiony w pozycji -0- . Patrz rysunek J. • Obracać pokrętło nastawiania dawki i nastawić potrzebną dawkę zgodnie z zaleceniami pielęgniarki lub lekarza. Licznik dawki wskazuje nastawioną dawkę w dawkach jednostkowych. • Liczby pokazane na liczniku dawki umożliwiają nastawienie wymaganej dawki.	J 
• **Wstrzykiwacz dostarcza dawki w odstępach co 10 dawek jednostkowych, co oznacza, że dawkę można zwiększać jednorazowo o 10 dawek jednostkowych.** • Przy każdym obróceniu pokrętła nastawiania dawki można usłyszeć „kliknięcie”. Nie należy nastawiać dawki na podstawie liczby usłyszanych kliknięć. • Jeśli zostanie nastawiona błędna dawka, można obrócić pokrętło do przodu lub do tyłu, aby skorygować dawkę.	
• Gdy dawka zrówna się ze wskaźnikiem dawki, oznacza to nastawienie dawki. **Należy upewnić się, że nastawiono zamierzoną dawkę.** • Na ilustracjach pokazano przykłady poprawnego nastawienia dawki. Patrz rysunek K. • Jeśli licznik dawki zatrzyma się przed nastawieniem przepisanej dawki, patrz punkt **„Czy we wstrzykiwaczu pozostała wystarczająca ilość leku?”** poniżej.	K 
Wybranie miejsca wstrzyknięcia • Wybrać miejsce wstrzyknięcia na brzuchu (należy zachować odległość 5 cm od pępka), udach lub ramionach. • Lek można wstrzykiwać w tym samym obszarze ciała co tydzień, ale należy upewnić się, że wstrzyknięcie nie jest wykonywane w tym samym miejscu, co ostatnio.	

Etap 4 Wstrzyknięcie dawki	
• **Całkowicie wprowadzić igłę pod skórę.** Patrz rysunek L. • **Upewnić się, że licznik dawki jest widoczny. Nie zakrywać ani nie dotykać palcami licznika dawki.** Może to spowodować przerwanie wstrzyknięcia.	L 
• **Wcisnąć przycisk podania dawki i przytrzymać go do momentu, kiedy licznik dawki pokaże -0- .** • **Nadal naciskając przycisk podania dawki z igłą w skórze, powoli policzyć do 6.** Wartość -0- musi zrównać się ze wskaźnikiem dawki. Patrz rysunek M. Po powrocie licznika dawki do -0- może być słyszalne lub wyczuwalne kliknięcie.	M 
• **Wyjąć igłę ze skóry,** a następnie zwolnić przycisk podania dawki. Patrz rysunek N. • Jeśli igła zostanie wyjęta wcześniej, z końcówki igły może wypłynąć roztwór, a pełna dawka nie zostanie podana. • Jeśli w miejscu wstrzyknięcia pojawi się krew, należy je lekko ucisnąć, aby zatrzymać krwawienie. • Po wstrzyknięciu na końcu igły może pojawić się kropla roztworu. Jest to typowe i nie ma wpływu na podaną dawkę.	N 

Etap 5 Po wykonaniu wstrzyknięcia	
• **Ostrożnie wprowadzić koniec igły do zewnętrznej osłonki igły na płaskiej powierzchni, bez dotykania igły lub zewnętrznej osłonki igły.** Patrz rysunek O. • **Po wprowadzeniu igły, ostrożnie docisnąć zewnętrzną osłonkę igły do całkowitego osłonięcia igły.** Jeśli igła nie zostanie zakryta zewnętrzną osłonką igły, może to prowadzić do ukłucia igłą i urazu.	O 
• **Odkręcić igłę** i wyrzucić zgodnie z instrukcjami przekazanymi przez lekarza, pielęgniarkę, farmaceutę lub zgodnie z zaleceniami władz lokalnych. Patrz rysunek P. • **Nigdy nie należy zakładać wewnętrznej osłonki igły z powrotem na igłę.** Można ukłuć się igłą. • **Igłę należy zawsze zdjąć i wyrzucić natychmiast po każdym wstrzyknięciu, aby zapobiec zablokowaniu igły, zanieczyszczeniu, zakażeniu i niedokładnemu dawkowaniu.** • **Nigdy nie należy przechowywać wstrzykiwacza z przymocowaną igłą.**	P 
• Po każdym użyciu **należy nałożyć nasadkę na wstrzykiwacz** w celu ochrony roztworu przed światłem. Patrz rysunek Q. • Gdy wstrzykiwacz zostanie opróżniony, wyrzucić go bez przymocowanej igły zgodnie z instrukcjami przekazanymi przez lekarza, pielęgniarkę, farmaceutę lub lokalne władze. • Ulotkę dołączoną do opakowania i puste opakowanie tekturowe można wyrzucić do domowego pojemnika na odpadki.	Q 

Czy we wstrzykiwaczu pozostała wystarczająca ilość leku?

- **Jeśli licznik dawki zatrzyma się przed nastawieniem przepisanej dawki,** oznacza to, że ilość leku, która pozostała we wstrzykiwaczu nie jest wystarczająca do podania pełnej dawki. Liczba widoczna na liczniku dawki to ilość leku pozostałego we wstrzykiwaczu.
- **Jeśli potrzeba więcej leku niż pozostało we wstrzykiwaczu,** można podzielić dawkę i pobrać z dwóch wstrzykiwaczy. W przypadku dzielenia dawki należy upewnić się, że obliczenia są prawidłowe. W razie wątpliwości należy wyrzucić zużyty wstrzykiwacz i przyjąć pełną dawkę, korzystając z nowego wstrzykiwacza.
- **Jeśli dawka zostanie nieprawidłowo podzielona, zostanie wstrzyknięte za mało lub za dużo leku, co może prowadzić do zbyt dużego lub za małego stężenia cukru we krwi.**



Przykład: Wymagana dawka to 100 dawek jednostkowych, licznik dawki zatrzymuje się przy 70 dawkach jednostkowych.

⚠ Ważne informacje

- **Igły są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Nigdy nie należy ponownie używać igieł**, ponieważ może to prowadzić do zablokowania igły, zanieczyszczenia, zakażenia, wycieku leku i nieprawidłowego dawkowania.
- **Należy ostrożnie obchodzić się ze wstrzykiwaczem. Nieostrożne lub niewłaściwe obchodzenie się może prowadzić do niewłaściwego dawkowania, co może skutkować zbyt dużym lub za małym stężeniem cukru we krwi.**
- **Opiekunowie muszą bardzo ostrożnie obchodzić się ze zużytymi igłami, aby uniknąć przypadkowego ukłucia się igłą i zakażenia.**
- **Nie należy używać wstrzykiwacza bez pomocy, jeśli pacjent jest niewidomy lub jeśli pacjent ma słaby wzrok i nie jest w stanie przestrzegać tych instrukcji.** Należy uzyskać pomoc osoby dobrze widzącej, przeszkolonej w zakresie używania wstrzykiwacza z lekiem Kyinsu.
- **Wstrzykiwacz i igły trzymać zawsze w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla innych, zwłaszcza dzieci.**
- **Lek Kyinsu należy wstrzykiwać raz w tygodniu. Stosowanie leku Kyinsu niezgodnie z zaleceniami może prowadzić do zbyt dużego lub za małego stężenia cukru we krwi.**
- **W przypadku stosowania więcej niż jednego rodzaju leku do wstrzykiwań bardzo ważne jest, aby przed rozpoczęciem stosowania leku sprawdzić nazwę i stężenie na etykiecie wstrzykiwacza.**
- **Nigdy nie należy udostępniać** swojego wstrzykiwacza lub igieł innym osobom.

Dbanie o wstrzykiwacz

- **Nie zamrażać leku Kyinsu. Nie stosować leku Kyinsu, jeśli został zamrożony. Należy wyrzucić wstrzykiwacz.**
- **Nie upuszczać wstrzykiwacza** ani nie uderzać nim o twarde powierzchnie.
- **Unikać narażenia leku Kyinsu na bezpośrednie działanie promieni słonecznych.**
- **Przechowywać lek Kyinsu z dala od źródeł ciepła, kuchenki mikrofalowej i światła.**
- **Nie próbować naprawiać** ani rozmontowywać wstrzykiwacza.
- **Nie narażać wstrzykiwacza na kurz, brud ani kontakt z cieczami.**
- **Nie należy myć, moczyć ani smarować wstrzykiwacza.** Wstrzykiwacz można czyścić ściereczką nasączoną łagodnym detergentem.
- **Informacje na temat warunków przechowywania wstrzykiwacza znajdują się na odwrocie niniejszej ulotki.**