

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kyinsu (700 jednotek + 2 mg)/ml injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje 700 jednotek inzulin-ikodeku* a 2 mg semaglutidu*.

Jedno předplněné pero obsahuje 300 jednotek inzulin-ikodeku a 0,86 mg semaglutidu v 0,43 ml roztoku.

Jedno předplněné pero obsahuje 700 jednotek inzulin-ikodeku a 2 mg semaglutidu v 1 ml roztoku.

Jedno předplněné pero obsahuje 1 050 jednotek inzulin-ikodeku a 3 mg semaglutidu v 1,5 ml roztoku.

10 dávkovacích jednotek obsahuje 10 jednotek inzulin-ikodeku a 0,029 mg semaglutidu.

*Produkovaný v *Saccharomyces cerevisiae* technologií rekombinantní DNA.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok v předplněném peru (FlexTouch).

Čirý, bezbarvý nebo téměř bezbarvý izotonický roztok s pH přibližně 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kyinsu je indikován k léčbě dospělých s diabetem mellitem 2. typu s nedostatečně kontrolovaným bazálním inzulinem nebo agonisty receptoru glukagonu podobného peptidu 1 (GLP-1) jako doplněk diety a cvičení v kombinaci s perorálními antidiabetiky.

Výsledky studie týkající se kombinací, vlivů na kontrolu glykemie a studované populace viz body 4.4, 4.5 a 5.1.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Přípravek Kyinsu se podává jednou týdně subkutánní aplikací.

Přípravek Kyinsu je určen k podávání ve stejný den v týdnu. Přípravek Kyinsu lze podat v kteroukoliv denní dobu.

Přípravek Kyinsu se podává v dávkovacích jednotkách.

Deset (10) dávkovacích jednotek obsahuje 10 jednotek inzulin-ikodeku a 0,029 mg semaglutidu.

Počítadlo dávky na peru ukazuje počet dávkovacích jednotek.

Maximální doporučená týdenní dávka je 350 dávkovacích jednotek, tj. 350 jednotek inzulin-ikodeku a 1 mg semaglutidu.

Přípravek Kyinsu je třeba dávkovat podle individuálních potřeb pacienta. Doporučuje se optimalizovat kontrolu hladiny glukózy úpravou dávky na základě pacientem měřených hladin glukózy v plazmě nalačno.

Vzhledem k dlouhému poločasu přípravku Kyinsu se úprava dávky nedoporučuje při akutním onemocnění ani v případě, že pacienti krátkodobě mění úroveň své fyzické aktivity nebo obvyklou stravu. V těchto situacích je třeba pacienty poučit, aby se poradili se svým lékařem ohledně dalších příslušných úprav, např. příjmu glukózy nebo změn jiných léků snižujících hladinu glukózy.

Zahájení léčby přípravkem Kyinsu

Léčba bazálním inzulinem nebo agonistou receptoru GLP-1 má být ukončena před zahájením podávání přípravku Kyinsu. Doporučovaná počáteční dávka přípravku Kyinsu je 40 dávkovacích jednotek (40 jednotek inzulin-ikodeku a 0,114 mg semaglutidu), po nichž následuje individuální úprava dávky jednou týdně. Během převedení a v následujících týdnech se doporučuje časté monitorování hladiny glukózy.

Při přidání přípravku Kyinsu k léčbě deriváty sulfonylmočoviny je třeba zvážit vysazení nebo snížení dávky derivátů sulfonylmočoviny.

Přechod z denního bazálního inzulinu nebo denního agonisty receptoru GLP-1

Při přechodu z denního bazálního inzulinu nebo denního agonisty receptoru GLP-1 má být léčba přípravkem Kyinsu zahájena den po posledním podání předchozího denního režimu (viz bod 4.4).

Při přechodu z denního bazálního inzulinu na přípravek Kyinsu lze zvážit úpravy jiných antidiabetických léčivých přípravků. Je třeba pečlivě sledovat hladiny glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Přechod z bazálního inzulinu podávaného jednou týdně

S přechodem z bazálního inzulinu podávaného jednou týdně na přípravek Kyinsu nejsou žádné zkušenosti. Při přechodu z týdenního bazálního inzulinu má být doba zahájení léčby přípravkem Kyinsu založena na základě pacientovy plazmatické hladiny glukózy nalačno jeden týden po podání poslední dávky týdenního bazálního inzulinu.

Přechod z agonisty receptoru GLP-1 podávaného jednou týdně

Při přechodu z agonisty receptoru GLP-1 podávaného jednou týdně má být léčba přípravkem Kyinsu zahájena za jeden týden po poslední podané dávce předchozí týdenní léčby agonistou receptoru GLP-1.

Titrace dávky

Přípravek Kyinsu má být dávkován podle individuálních potřeb pacienta. Doporučuje se optimalizovat kontrolu hladiny glukózy úpravou dávky jednou týdně na základě plazmatické hladiny glukózy nalačno (viz bod 5.1).

Úprava dávky má být provedena na základě plazmatické hladiny glukózy nalačno měřené pacientem v den titrace a ve dvou předchozích dnech.

Vynechaná dávka

Jestliže dojde k vynechání dávky, je třeba ji podat co nejdříve. Pokud od vynechané dávky neuplynuly ještě 3 dny, může pacient pokračovat v původním dávkovacím režimu jednou týdně.

Pokud uplynuly více než 3 dny, vynechaná dávka má být podána co nejdříve. Dávkovací režim jednou týdně se poté změní na den v týdnu, kdy byla podána vynechaná dávka. Pokud má být zachován

původní den podávání jednou týdně, lze dobu mezi následujícími dávkami postupně prodlužovat, aby se nakonec dosáhlo stejného dne podávání.

Zvláštní populace

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávkování (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů s poruchou funkce ledvin se doporučuje častější monitorování glykémie.

Přípravek Kyinsu se nedoporučuje používat u pacientů v konečném stadiu onemocnění ledvin vzhledem k omezeným údajům o monokomponentním semaglutidu (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování (viz bod 5.2). U pacientů s poruchou funkce jater se doporučuje častější monitorování glykémie.

Zkušenosti s podáváním přípravku Kyinsu pacientům s těžkou poruchou funkce jater jsou omezené. Při léčbě těchto pacientů přípravkem Kyinsu je třeba dbát opatrnosti.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Kyinsu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Pouze subkutánní podání.

Přípravek Kyinsu se nesmí podávat intravenózně, protože to může vést k těžké hypoglykémii.

Přípravek Kyinsu se nesmí podávat intramuskulárně, protože může dojít ke změnám absorpce.

Přípravek Kyinsu se nesmí podávat v inzulinových infuzních pumpách.

Přípravek Kyinsu se nesmí natahovat ze zásobní vložky předplněného pera do injekční stříkačky (viz bod 4.4).

Přípravek Kyinsu se aplikuje subkutánní injekcí do stehna, nadloktí nebo břišní stěny. Místa vpichu se musí v rámci jedné oblasti vždy obměňovat, aby se snížilo riziko lipodystrofie a kožní amyloidózy (viz bod 4.4).

Pacienti musí být poučeni, aby vždy používali novou jehlu. Opakované používání jehel zvyšuje riziko ucpaní jehel, což může způsobit poddávkování. V případě, že je jehla ucpaná, musí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynech k použití, které jsou na konci příbalové informace (viz bod 6.6).

Přípravek Kyinsu je k dispozici v předplněném peru.

Počítadlo dávky ukazuje počet dávkovacích jednotek přípravku Kyinsu, které mají být injekčně aplikovány.

Dávka nevyžaduje žádný přepočtení.

Předplněnými pero s přípravkem Kyinsu lze podat následující dávky:

- Předplněné pero o obsahu 0,43 ml umožňuje nastavit 10–300 dávkovacích jednotek v jedné injekci v krocích po 10 dávkovacích jednotkách.
- Předplněné pero o obsahu 1 ml umožňuje nastavit 10–350 dávkovacích jednotek v jedné injekci v krocích po 10 dávkovacích jednotkách.
- Předplněné pero o obsahu 1,5 ml umožňuje nastavit 10–350 dávkovacích jednotek v jedné injekci v krocích po 10 dávkovacích jednotkách.

Další informace před podáním viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivé látky nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Všeobecné

Přípravek Kyinsu se nemá používat u pacientů s diabetem mellitem 1. typu nebo k léčbě diabetické ketoacidózy.

U pacientů s městnavým srdečním selháním třídy IV podle Newyorské kardiologické asociace (NYHA) neexistují žádné terapeutické zkušenosti.

Hypoglykémie

Pokud je dávka přípravku Kyinsu vyšší, než je potřeba, může dojít k hypoglykémii (viz body 4.5, 4.8 a 4.9).

Vynechání jídla nebo neplánovaná namáhavá fyzická zátěž mohou vést k hypoglykémii.

Těžká hypoglykémie může vést k bezvědomí a/nebo křečím a může vyústit v přechodné nebo trvalé poškození mozkové funkce či dokonce v úmrtí.

Symptomy hypoglykémie se obvykle objevují náhle. Mohou zahrnovat studený pot, chladnou bledou pokožku, únavu, nervozitu nebo třes, úzkost, neobvyklou vyčerpanost nebo slabost, zmatenost, problémy s koncentrací, ospalost, přílišný hlad, změny vidění, bolest hlavy, nauzeu a palpitaci.

Pacienti, kteří mají výrazně zlepšenou kontrolu hladiny glukózy (např. při intenzifikované léčbě), mohou zaznamenat změnu svých obvyklých varovných symptomů hypoglykémie a musí být patřičně poučeni. U pacientů s dlouholetým diabetem mohou běžné varovné symptomy hypoglykémie vymizet.

Faktory zvyšující náchylnost k hypoglykémii vyžadují obzvláště pečlivé sledování. Patří sem změna fyzické aktivity, změna ve stravě nebo vynechaná jídla, konzumace alkoholu, souběžná léčba některými dalšími léčivými přípravky (viz bod 4.5), nemoc, zlepšená citlivost na inzulín (např. odstraněním stresových faktorů nebo změna tělesné hmotnosti), změna oblasti vpichu a určité nekompenzované endokrinní poruchy.

Prodloužený účinek bazálních inzulínů může zpomalit zotavení z hypoglykémie. Při nástupu hypoglykemické epizody se pacientovi doporučuje pečlivě měřit glykémii až do zotavení.

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Použití agonistů receptoru GLP-1, jako je semaglutid, což je jedna z komponent přípravku Kyinsu, může být spojeno s gastrointestinálními nežádoucími účinky (viz bod 4.8). To je třeba zohlednit při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin, neboť nauzea, zvracení a průjem mohou způsobit dehydrataci, která může vést ke zhoršení funkce ledvin. Pacienti musí být v souvislosti s gastrointestinálními nežádoucími účinky upozorněni na potenciální riziko dehydratace a musí být seznámeni s bezpečnostními opatřeními, která musí učinit, aby zabránili úbytku tekutin.

Aspirace ve spojení s celkovou anestézií nebo hlubokou sedací

U pacientů, kterým byly podávány agonisté receptoru GLP-1 a kteří podstoupili celkovou anestezii nebo hlubokou sedaci, byly hlášeny případy plicní aspirace. Před provedením zákroků s celkovou anestezii nebo hlubokou sedací je proto zapotřebí zvážit zvýšené riziko reziduálního obsahu žaludku v důsledku opožděného vyprazdňování žaludku (viz bod 4.8).

Hyperglykémie

Incidence hyperglykemických příhod byla pro přípravek Kyinsu vyšší ve srovnání s inzulin-glarginem kombinovaným s inzulin-aspartem (4,1 % vs. 1,2 %) a s inzulin-ikodekem (4,2 % vs. 2,6 %).

U přípravku Kyinsu byla většina hyperglykemických příhod hlášena během prvních 12 týdnů léčby. U pacientů, kteří byli dříve léčeni vyššími denními dávkami bazálního inzulinu podávanými před studií (≥ 40 jednotek) a měli vyšší výchozí hladinu glykovaného hemoglobinu A_{1c} (HbA_{1c}) ($\geq 8,5$ %), se hladina plazmatické glukózy nalačno během prvních dvou týdnů po zahájení léčby přípravkem Kyinsu zvýšila až na 3 mmol/l, poté se tyto hodnoty začaly snižovat, v 7.–9. týdnu se vrátily k výchozím hodnotám a ve 14.–17. týdnu dosáhly cílové glykemické hodnoty ($< 7,2$ mmol/l). Během zahájení léčby je třeba pečlivě sledovat hladinu glukózy v krvi pacienta. Počáteční zvýšení plazmatické hladiny glukózy nalačno po kontinuální titraci odezní (viz bod 4.2).

Nedostatečné dávkování a/nebo přerušení antidiabetické medikace může vést k hyperglykémii a potenciálně k diabetické ketoacidóze. Dále mohou souběžná onemocnění, hlavně infekce, vést k hyperglykémii a tím vyvolat vyšší potřebu antidiabetické léčby.

První symptomy hyperglykémie se obvykle vyvíjejí postupně v průběhu hodin nebo dní. Patří mezi ně žízeň, zvýšená frekvence močení, nauzea, zvracení, ospalost, zarudlá suchá kůže, sucho v ústech, ztráta chuti k jídlu či acetonový zápach dechu. Neléčená hyperglykémie může v konečném důsledku vést až k diabetické ketoacidóze, která je potenciálně letální. Podání inzulinu s rychlým účinkem je třeba zvážit v případech těžké hyperglykémie.

Akutní pankreatitida

Při použití agonistů receptoru GLP-1 včetně semaglutidu byla pozorována akutní pankreatitida (viz bod 4.8). Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba přípravek Kyinsu vysadit; pokud se pankreatitida potvrdí, nemá být léčba přípravkem Kyinsu znovu zahájena. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je nutno dbát zvýšené opatrnosti.

Diabetická retinopatie

U pacientů s diabetickou retinopatií léčených inzulinem a semaglutidem bylo dříve pozorováno zvýšené riziko rozvoje komplikací diabetické retinopatie. Pacienty s anamnézou diabetické retinopatie je třeba pečlivě monitorovat a léčit podle klinických doporučení. Rychlé zlepšení kontroly glykemie bylo spojeno s dočasným zhoršením diabetické retinopatie (viz bod 4.8), avšak ani jiné mechanismy nelze vyloučit. Nejsou žádné zkušenosti s přípravkem Kyinsu u pacientů s nekontrolovanou a potenciálně nestabilní diabetickou retinopatií nebo makulopatií, a proto se přípravek Kyinsu u těchto pacientů nedoporučuje.

U subjektů bez diabetické retinopatie ve výchozím stavu, viz bod 4.8.

Hypersenzitivní reakce

Okamžité alergické reakce na inzulin-ikodek nebo semaglutid mohou potenciálně ohrozit život pacienta.

V klinických studiích s přípravkem Kyinsu byly u pacientů léčených přípravkem Kyinsu hlášeny hypersenzitivní reakce (viz bod 4.8).

Lipodystrofie a kožní amyloidóza (reakce v místě vpichu)

Pacienti musí být poučeni, aby průběžně střídali místo vpichu za účelem snížení rizika vzniku lipodystrofie a kožní amyloidózy (viz bod 4.8). Existuje možné riziko zpomalení absorpce inzulínu a zhoršení kontroly hladiny glukózy po injekčním podání inzulínu do míst s těmito nežádoucími reakcemi. Byly hlášeny případy, kdy náhlá změna místa vpichu do nedotčené oblasti vedla k hypoglykémii. Po změně místa vpichu z dotčené do nedotčené oblasti se doporučuje monitorovat hladinu glukózy v krvi a je možné zvážit úpravu dávky antidiabetik.

Kombinace pioglitazonu a inzulínových léčivých přípravků

Pokud se pioglitazon užíval v kombinaci s inzulínem, byly hlášeny případy srdečního selhání, a to zvláště u pacientů s rizikovými faktory pro vznik kongestivního srdečního selhání. Tuto skutečnost je nutno vzít v úvahu, pokud se zvažuje léčba pioglitazonem v kombinaci s přípravkem Kyinsu. Pokud se tato kombinace používá, je třeba pacienty sledovat, zda nejeví známky a příznaky kongestivního srdečního selhání, zvýšení tělesné hmotnosti a edému. Pioglitazon musí být vysazen, pokud se objeví jakékoliv zhoršení srdečních příznaků.

Zamezení chybám v medikaci

Pacienti musí být poučeni, aby před každou injekcí kontrolovali štítek na předplněném pera, aby nedošlo k náhodné záměně mezi přípravkem Kyinsu a jinými injekčními antidiabetiky.

Pacienti musí vizuálně ověřit dávkovací jednotky nastavené na počítadle dávky předplněného pera. Pacienty, kteří jsou nevidomí nebo slabozrací, je třeba poučit, aby vždy požádali o pomoc druhou osobu, která má dobrý zrak a je proškolená v používání předplněného pera.

Aby se zamezilo chybám v dávkování a možnému předávkování, pacienti ani zdravotnický personál nikdy nesmí používat injekční stříkačku k natažení přípravku ze zásobní vložky předplněného pera.

V případě, že je jehla ucpaná, musí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynech k použití, který je na konci příbalové informace.

Přechod z jiné injekční léčby diabetu na přípravek Kyinsu jednou týdně

Během přechodu z jiné injekční léčby diabetu může dojít k chybám v medikaci, např. k předávkování nebo chybám v dávkování. Tyto chyby mohou vést k hypoglykémii, hyperglykémii nebo gastrointestinálním nežádoucím účinkům. Pacienti přecházející z denní nebo jiné týdenní injekční léčby diabetu je nutné poučit, aby zkontrolovali, že si injekčně aplikují správnou předepsanou dávku v režimu jednou týdně. Pacienti, kteří si nejsou jisti správnou dávkou, musí být poučeni, aby se poradili se svým lékařem ohledně dalších pokynů.

Imunogenita

Podávání přípravku Kyinsu může vyvolat tvorbu protilátek proti inzulín-ikodeku a/nebo semaglutidu. Ve vzácných případech může přítomnost těchto protilátek vyžadovat úpravu dávky přípravku Kyinsu, aby se korigovala tendence k hyperglykémii či hypoglykémii (viz body 5.1 a 5.2).

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné dávce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Pro přípravek Kyinsu nebyly provedeny žádné klinické studie potenciálních interakcí s léky, jídlem nebo alkoholem. Interakce s jinými léčivými přípravky identifikovanými při použití monokomponentního inzulin-ikodeku a semaglutidu jsou uvedeny níže.

Inzulin-ikodek

U řady léčivých přípravků je známa interakce s glukózovým metabolismem.

Látky, které mohou snížit potřebu inzulinu

Antidiabetické léčivé přípravky, agonisté receptoru GLP-1, deriváty sulfonylmočoviny, inhibitory monoaminooxidázy (MAO), beta-blokátory, inhibitory angiotensin konvertujícího enzymu (ACE), salicyláty, anabolické steroidy a sulfonamidy.

Látky, které mohou zvýšit potřebu inzulinu

Perorální antikoncepce, thiazidy, glukokortikoidy, hormony štítné žlázy, sympatomimetika, růstový hormon a danazol.

Oktreotid/lanreotid může jak zvýšit, tak snížit potřebu inzulinu.

Alkohol může zesílit nebo snížit hypoglykemický účinek inzulinu.

Beta-blokátory mohou zakrývat příznaky hypoglykémie.

Semaglutid

Semaglutid zpožďuje vyprazdňování žaludku a má potenciál ovlivnit absorpci souběžně podávaných perorálních léčivých přípravků. Potenciální účinek semaglutidu na absorpci současně podávaných perorálních léčivých přípravků byl studován pro semaglutid 1 mg při ustálené expozici.

Na základě hodnocených léčivých přípravků (warfarin a další deriváty kumarinu, paracetamol, perorální antikoncepce, atorvastatin, digoxin a metformin) nebyly pozorovány žádné klinicky významné lékové interakce se semaglutidem. Proto není nutná žádná úprava dávkování, pokud jsou tyto léčivé přípravky podávány současně se semaglutidem.

- Warfarin a další deriváty kumarinu: Po zahájení léčby semaglutidem u pacientů užívajících warfarin nebo další deriváty kumarinu se doporučuje časté monitorování mezinárodního normalizovaného poměru (international normalised ratio, INR). Semaglutid neměnil celkovou expozici ani hodnotu $C_{\max}$ R- a S-warfarinu po jednorázové dávce warfarinu (25 mg); farmakodynamické účinky warfarinu měřené podle mezinárodního normalizovaného poměru (INR) nebyly ovlivněny v klinicky významné míře. Nicméně, při současném užívání acenokumarolu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR.
- Paracetamol: semaglutid zpožďuje rychlost vyprazdňování žaludku, jak bylo zjištěno podle farmakokinetiky paracetamolu při standardizovaném testu s jídlem. Po souběžném podávání 1 mg semaglutidu byla hodnota $AUC_{0-60 \text{ min}}$ paracetamolu snížena o 27 % a $C_{\max}$ byla snížena o 23 %. Celková expozice paracetamolu (AUC_{0-5h}) nebyla ovlivněna. U semaglutidu nebyl pozorován žádný klinicky relevantní účinek na paracetamol. Při podávání se semaglutidem není nutná žádná úprava dávky paracetamolu.
- Perorální kontraceptiva: Neočekává se, že by semaglutid snižoval účinek perorálních antikoncepčních přípravků, protože semaglutid neměnil celkovou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu v klinicky významné míře, pokud byl podáván současně s perorálními kombinovanými antikoncepčními léčivými přípravky (0,03 mg ethinylestradiolu/0,15 mg

levonorgestrelu). Expozice ethinylestradiolu nebyla ovlivněna; 20% zvýšení bylo pozorováno u expozice levonorgestrelu v ustáleném stavu. Hodnota $C_{\max}$ nebyla u žádné z látek ovlivněna.

- Atorvastatin: semaglutid neměnil celkovou expozici atorvastatinu po podání jednorázové dávky atorvastatinu (40 mg). Hodnota $C_{\max}$ atorvastatinu byla snížena o 38 %. Toto snížení bylo vyhodnoceno jako klinicky nevýznamné.
- Digoxin: semaglutid neměnil celkovou expozici ani hodnotu $C_{\max}$ digoxinu po podání jednorázové dávky digoxinu (0,5 mg).
- Metformin: semaglutid neměnil celkovou expozici ani hodnotu $C_{\max}$ metforminu po podávání dávky 500 mg dvakrát denně po dobu 3,5 dne.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Pro přípravek Kyinsu nejsou k dispozici žádné informace o fertilitě, těhotenství a kojení. Upozornění a bezpečnostní opatření identifikovaná pro monokomponenty jsou uvedena níže.

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Kyinsu a ještě 2 měsíce po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

S použitím inzulin-ikodeku u těhotných žen neexistují žádné klinické zkušenosti. Co se týče embryotoxicity a teratogenity, reprodukční studie s inzulin-ikodekem na zvířatech neprokázaly žádné ovlivnění.

Údaje o podávání semaglutidu těhotným ženám jsou omezené. Reprodukční studie na zvířatech se semaglutidem prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Vzhledem k nálezům u zvířat ohledně semaglutidu a omezeným klinickým zkušenostem se proto přípravek Kyinsu během těhotenství nemá používat.

Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba přípravkem Kyinsu se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasu se léčba přípravkem Kyinsu má přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím (viz bod 5.2).

Kojení

Není známo, zda se inzulin-ikodek vylučuje do lidského mateřského mléka. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u potkanů prokázaly vylučování inzulin-ikodeku do mateřského mléka. Riziko pro kojené novorozence/děti nelze vyloučit.

U laktujících potkanů byl semaglutid vylučován do mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit.

Vzhledem k nálezům u laktujících potkanů pro monokomponenty se proto přípravek Kyinsu v období kojení nemá podávat.

Fertilita

Účinek inzulin-ikodeku na fertilitu u lidí není znám. Reprodukční studie na zvířatech s inzulin-ikodekem neodhalily žádné nežádoucí účinky na fertilitu.

Účinek semaglutidu na fertilitu u lidí není znám. Semaglutid neovlivnil fertilitu u potkaních samců. U potkaních samic bylo při dávkách, které byly spojeny s úbytkem tělesné hmotnosti matky, pozorováno prodloužení říje a malý pokles počtu ovulací (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Kyinsu nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

V důsledku hypoglykémie nebo hyperglykémie nebo například v důsledku poruchy zraku může mít pacient narušené schopnosti soustředit se a reagovat. Uvedená skutečnost může znamenat riziko v situacích, kdy jsou tyto schopnosti zvláště důležité (např. při řízení motorového vozidla nebo obsluhování strojů).

Pacienti musí být poučeni o opatřeních, jak se vyvarovat vzniku hypoglykémie při řízení. To je zvláště důležité především u pacientů, kteří mají sníženou nebo žádnou schopnost rozpoznat varovné příznaky hypoglykémie nebo kteří mají časté epizody hypoglykémie. Za těchto okolností je třeba zvážit vhodnost řízení.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Celkově je bezpečnostní profil inzulin-ikodeku/semaglutidu konzistentní s bezpečnostním profilem monokomponent. Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky během léčby inzulin-ikodekem/semaglutidem byly hypoglykémie a gastrointestinální nežádoucí účinky včetně nauzey (20,1 %) a průjmu (13,8 %) (viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

Program klinického vývoje inzulin-ikodeku/semaglutidu zahrnoval 1 325 pacientů léčených inzulin-ikodekem/semaglutidem z klinických studií fáze 3a, každá v délce trvání 52 týdnů.

Nežádoucí účinky související s inzulin-ikodekem/semaglutidem shromážděné z klinických studií jsou uvedeny v tabulce níže. Nežádoucí účinky jsou kódovány podle preferovaných termínů (PT) podle třídy orgánových systémů (SOC) MedDRA a jsou prezentovány podle frekvence výskytu na základě klinických studií fáze 3a. Frekvence výskytu nežádoucích účinků je uvedena podle následujících kategorií: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny podle pořadí klesající závažnosti.

Tabulka 1 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů dle MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému		Hypersenzitivita ¹		Anafylaktická reakce ⁷	
Poruchy metabolismu a výživy	Hypoglykémie	Snížená chuť k jídlu			
Poruchy nervového systému		Bolest hlavy Závrať	Dysgeuzie		
Poruchy oka		Komplikace diabetické retinopatie ²			

Srdeční poruchy		Zvýšená srdeční frekvence ³			
Gastrointestinální poruchy	Nauzea Průjem	Zvracení Bolest břicha ⁴ Břišní distenze Zácpa Dyspepsie Gastritida Refluxní choroba jícnu (GERD) Říhání Flatulence	Akutní pankreatitida Opožděné vyprazdňování žaludku ⁷		Intestinální obstrukce ⁸
Poruchy jater a žlučových cest			Cholelitiáza		
Poruchy kůže a podkožní tkáně				Lipodystrofie Kožní amyloidóza	Angioedém ⁸
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		Únava	Reakce v místě injekce ⁵ Periferní edém ⁶		
Vyšetření		Zvýšené hladiny lipázy ⁷ Zvýšené hladiny amylázy ⁷			

¹Skupinový termín zahrnující nežádoucí účinky související s hypersenzitivními reakcemi, jako je vyrážka.

²Skupinový termín zahrnující nežádoucí účinky související s diabetickou retinopatií.

³Skupinový termín zahrnující nežádoucí účinky související se zvýšenou srdeční frekvencí.

⁴Skupinový termín zahrnující nežádoucí účinky související s bolestí břicha.

⁵Skupinový termín zahrnující nežádoucí účinky související s reakcemi v místě injekce.

⁶Skupinový termín zahrnující nežádoucí účinky související s periferním edémem.

⁷Nežádoucí účinky pozorované ve studiích fáze 3a s monoterapií subkutánním semaglutidem.

⁸Z postmarketingových hlášení nežádoucích účinků u monoterapie subkutánním semaglutidem.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypoglykémie

V klinických studiích fáze 3a s inzulin-ikodekem/semaglutidem byla těžká hypoglykémie definována jako hypoglykémie spojená s těžkou kognitivní poruchou vyžadující externí pomoc pro zotavení a klinicky významná hypoglykémie byla definována jako hodnota plazmatické glukózy nižší než 54 mg/dl (3,0 mmol/l).

U pacientů s diabetem mellitem 2. typu dříve léčených bazálním inzulinem byl podíl pacientů hlásících těžké nebo klinicky významné hypoglykemické epizody 7,1 % vs. 20,8 % (inzulin-ikodek/semaglutid vs. inzulin-ikodek) a 10,0 % vs. 58,5 % (inzulin-ikodek/semaglutid vs. inzulinový režim bazál-bolus). U pacientů s diabetem mellitem 2. typu dříve léčených agonisty receptoru GLP-1 byl podíl pacientů uvádějících těžké nebo klinicky významné hypoglykemické epizody 3,5 % vs. 3,8 % (inzulin-ikodek/semaglutid vs. subkutánní semaglutid).

U pacientů s diabetem mellitem 2. typu dříve léčených bazálním inzulinem byla odhadovaná míra těžkých nebo klinicky významných hypoglykemických epizod na pacientoroxy expozice (PYE; *patient years of exposure*) 0,153 vs. 0,68 (inzulin-ikodek/semaglutid vs. inzulin-ikodek) a 0,257 vs. 2,18 (inzulin-ikodek/semaglutid vs. inzulinový režim bazál-bolus). U pacientů s diabetem mellitem 2. typu dříve léčených agonisty receptoru GLP-1 byla odhadovaná míra těžkých nebo klinicky významných hypoglykemických epizod na PYE 0,04 vs. 0,033 (inzulin-ikodek/semaglutid vs. subkutánní semaglutid).

Gastrointestinální nežádoucí účinky

V klinických studiích fáze 3a se nauzea vyskytla u 20,1 %, průjem u 13,8 %, zvracení u 9,1 % pacientů léčených inzulin-ikodekem/semaglutidem.

U pacientů dříve léčených agonisty receptoru GLP-1 byl podíl pacientů uvádějících nauzeu 11,7 % s inzulin-ikodekem/semaglutidem ve srovnání s 11,5 % se subkutánním semaglutidem, průměr byl 11,1 % vs. 12,4 % a zvracení bylo 5,3 % vs. 6,5 %. U pacientů s diabetem mellitem 2. typu dříve léčených bazálním inzulinem byl podíl pacientů hlásících nauzeu 23,8 % s inzulin-ikodekem/semaglutidem ve srovnání s 3,9 % s inzulin-ikodekem, průměr byl 15,8 % vs. 7,3 % a zvracení bylo 10,6 % vs. 2,6 %. Podíl pacientů hlásících nauzeu byl 21,8 % s inzulin-ikodekem/semaglutidem ve srovnání s 2,4 % s inzulinovým režimem bazál-bolus, průměr byl 12,6 % vs. 5,5 % a zvracení bylo 10,0 % vs. 2,7 %.

Většina příhod byla mírná až středně závažná s mediánem trvání 2–4 dny a hlášení příhod se v průběhu času snižovalo. Nežádoucí účinky vedly k ukončení léčby u 2,5 %, přerušení u 1,7 % a snížení dávky u 4,2 % pacientů.

Komplikace diabetické retinopatie

V 2leté klinické studii se subkutánním semaglutidem bylo hodnoceno 3 297 pacientů s diabetem 2. typu, s vysokým kardiovaskulárním rizikem, dlouhou dobou trvání diabetu a nedostatečně kontrolovanou hladinou glukózy v krvi. V této studii se posuzované příhody komplikací diabetické retinopatie vyskytly u více pacientů léčených subkutánním semaglutidem (3 %) v porovnání s placebem (1,8 %). Tyto příhody byly pozorovány u pacientů na inzulinové léčbě se známou diabetickou retinopatií. Léčebný rozdíl se projevil záhy a přetrvával po celou dobu studie.

V klinických studiích fáze 3a s inzulin-ikodekem/semaglutidem s 52týdenní délkou léčby, do kterých bylo zařazeno 2 637 pacientů s dlouhou dobou trvání diabetu mellitu 2. typu, byly nežádoucí účinky související s diabetickou retinopatií hlášeny u 9,3 % účastníků léčených inzulin-ikodekem/semaglutidem a u 8,1 % účastníků léčených komparátory. U účastníků bez diabetické retinopatie na počátku studie byly v 52. týdnu pozorovány případy diabetické retinopatie u 5,2 % účastníků ve skupině léčené inzulin-ikodekem/semaglutidem a u 3,8 % účastníků ve skupině léčené komparátory. Většina příhod byla mírná nebo středně závažná, bez známek/příznaků a byla zjištěna při vyšetření zraku/očí na konci studie.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

V místě injekce se může vyvinout lipodystrofie (včetně lipohypertrofie, lipoatrofie) a kožní amyloidóza vedoucí ke zpomalení lokální absorpce inzulinu. Průběžná cyklická změna místa vpichu v dané oblasti aplikace může pomoci omezit tyto reakce nebo jim předejít (viz bod 4.4).

Zvýšená srdeční frekvence

U agonistů receptoru GLP-1 bylo pozorováno zvýšení srdeční frekvence. U populace dosud neléčené semaglutidem byly ve dvou studiích fáze 3a odhadované průměrné změny tepu u inzulin-ikodeku/semaglutidu 1,59 tepů/min vs. -0,12 tepů/min (inzulin-ikodek/semaglutid vs. inzulin-ikodek) a 1,11 tepů/min vs. 0,67 tepů/min (inzulin-ikodek/semaglutid vs. inzulinový režim bazál-bolus). Studie

fáze 3a srovnávající inzulin-ikodek/semaglutid se semaglutidem ukázala odhadovanou průměrnou změnu tepu -1,11 tepů/min u inzulin-ikodeku/semaglutidu a -0,40 tepů/min u semaglutidu.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Pokud je pacientovi podána vyšší dávka přípravku Kyinsu, než je potřeba, může dojít k rozvoji hypoglykémie a gastrointestinálních nežádoucích účinků.

Hypoglykémie se může rozvíjet v postupných stádiích:

- Mírné hypoglykemické epizody lze léčit perorálním podáním glukózy nebo jiných potravin obsahujících cukr. Pacientům se proto doporučuje, aby s sebou vždy nosili potraviny s obsahem cukru.
- Těžké hypoglykemické příhody, kdy si pacient není sám schopen zajistit léčbu, lze léčit intramuskulárním, subkutánním nebo intranazálním podáním glukagonu vyškolenou osobou nebo intravenózní aplikací glukózy zdravotnickým pracovníkem. Glukózu je též nutné podat intravenózně, jestliže pacient nereaguje na glukagon do 10 až 15 minut. Jakmile se pacient probere k vědomí, doporučuje se podat mu perorálně sacharidy jako prevenci relapsu.

V případě gastrointestinálních nežádoucích účinků má být zahájena vhodná léčba podle klinických známek a příznaků pacienta. Může být nutné tyto gastrointestinální příznaky sledovat a léčit po delší období s ohledem na dlouhý poločas semaglutidu, který je přibližně 1 týden.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, inzuliny a analoga dlouze působící, k injekční aplikaci, ATC kód: A10AE57.

Mechanismus účinku

Inzulin-ikodek/semaglutid kombinuje dvě léčivé látky s komplementárními mechanismy účinku ke zlepšení glykemické kontroly: inzulin-ikodek, bazální analog inzulinu a semaglutid, agonista receptoru GLP-1.

Inzulin-ikodek

Pomalý a stabilní účinek inzulin-ikodeku na snižování hladiny glukózy je způsoben vazbou na albumin, jakož i sníženou vazbou na inzulinové receptory a clearance. Prodloužený poločas inzulin-ikodeku reflektuje zásobu inzulin-ikodeku v oběhu a v mezibuněčném prostoru, odkud se inzulin-ikodek pomalu a nepřetržitě uvolňuje a specificky se váže na inzulinový receptor. Když se inzulin-ikodek naváže na lidský inzulinový receptor, má stejné farmakologické účinky jako lidský inzulin.

Primárním účinkem inzulinu, včetně inzulin-ikodeku, je regulace metabolismu glukózy. Inzulin a jeho analogy snižují glykémii aktivací specifických inzulinových receptorů pro stimulaci periferního vychytávání glukózy, zejména kosterním svařem a tukem, a také pro inhibici tvorby glukózy v játrech. Inzulin také inhibuje lipolýzu a proteolýzu a podporuje syntézu proteinů.

Semaglutid

Semaglutid je analog GLP-1 s 94% sekvenční podobností s lidským GLP-1. Semaglutid působí jako agonista receptoru GLP-1, který se selektivně váže na receptor GLP-1, cíl přirozeného GLP-1, a aktivuje jej.

GLP-1 je fyziologický hormon, který má více účinků na regulaci glukózy a chuti k jídlu a na kardiovaskulární systém. Účinky na glukózu a chuť k jídlu jsou specificky zprostředkovány receptory GLP-1 v pankreatu a mozku.

Semaglutid snižuje hladinu glukózy v krvi v závislosti na koncentraci glukózy tak, že při vysoké hladině glukózy v krvi stimuluje sekreci inzulínu a snižuje sekreci glukagonu. Mechanismus snižování koncentrace glukózy v krvi zahrnuje rovněž mírné zpoždění vyprazdňování žaludku v časně postprandiální fázi. Při hypoglykémii snižuje semaglutid sekreci inzulínu a neovlivňuje sekreci glukagonu.

Semaglutid snižuje tělesnou hmotnost a množství tělesného tuku prostřednictvím snížení příjmu energie, což zahrnuje celkové snížení chuti k jídlu. Kromě toho semaglutid snižuje preferenci potravin s vysokým obsahem tuku.

Receptory GLP-1 jsou také přítomny v srdci, cévách, imunitním systému a ledvinách. Mechanismus účinku semaglutidu je pravděpodobně multifaktoriální. V klinických studiích jsou nepřímé účinky naznačeny příznivým účinkem semaglutidu na lipidy v plazmě, snížením systolického krevního tlaku a redukcí zánětu, ale pravděpodobně se na nich podílejí i přímé účinky. Ve studiích na zvířatech semaglutid snižuje vznik aterosklerózy tím, že zabraňuje progresi aortálního plaku a snižuje zánětlivou reakci v plaku.

Klinické údaje ukázaly, že semaglutid snížil albuminurii u pacientů s onemocněním ledvin.

Farmakodynamické účinky

Inzulin-ikodek/semaglutid

Vliv kombinace inzulin-ikodeku a semaglutidu na farmakodynamiku inzulin-ikodeku/semaglutidu nebyl v klinické farmakologické studii studován.

Klinická účinnost a bezpečnost

Bezpečnost a účinnost inzulin-ikodeku/semaglutidu byla hodnocena ve třech mezinárodních randomizovaných, aktivně kontrolovaných klinických studiích fáze 3 s paralelními skupinami. Ve třech klinických studiích (COMBINE 1-3) bylo primárním cílem hodnocení kontroly glykémie měřené změnou HbA_{1c} od výchozího stavu do 52. týdne. Tyto studie byly provedeny s různými populacemi pacientů s diabetem mellitem 2. typu, které byly definovány předchozí antidiabetickou léčbou. Srovnávací léčby sestávaly z podávání inzulin-ikodeku jednou týdně (COMBINE 1), subkutánního semaglutidu 1 mg (COMBINE 2) a režimu bazál-bolus sestávajícího z inzulin-glarginu 100 jednotek/ml a inzulin-aspartu (COMBINE 3).

Ve všech klinických studiích fáze 3a byla počáteční dávka inzulin-ikodeku/semaglutidu 40 dávkovacích jednotek (odpovídající 40 jednotkám inzulin-ikodeku a 0,114 mg semaglutidu). Dávky byly titrovány jednou týdně s +/- 10 dávkovacími jednotkami podle titračního režimu (viz tabulka 2).

Tabulka 2: Titrační režim inzulin-ikodeku/semaglutidu ve studiích COMBINE 1-3

Hodnota k použití	Glukóza v plazmě nalačno		Úprava dávky
	mmol/l	mg/dl	Dávkovací jednotky
Nejnižší hladina plazmatické glukózy nalačno	< 4,4	< 80	-10
	4,4–7,2	80–130	0

Průměr hladiny plazmatické glukózy nalačno	> 7,2	> 130	+10
--	-------	-------	-----

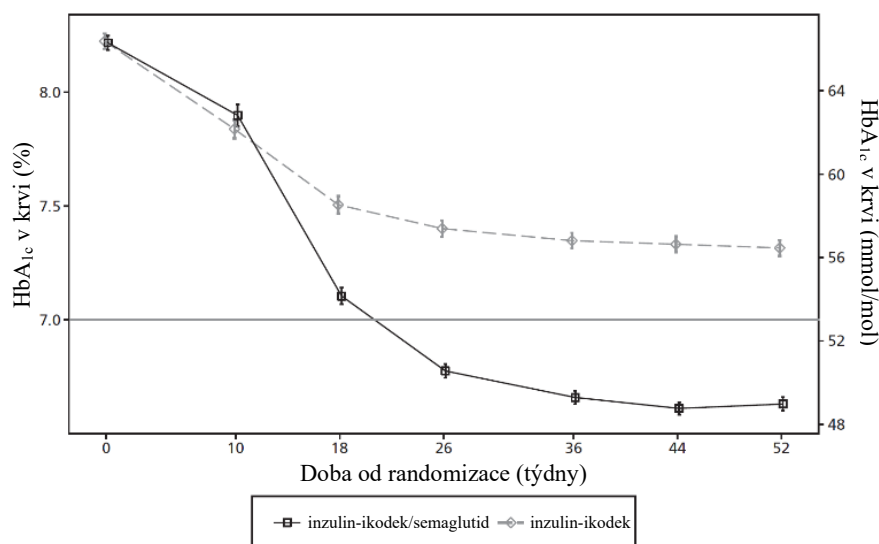
V klinických studiích fáze 3 byla úprava dávky založena na průměru tří hodnot glukózy v plazmě naměřených pacienty před snídaní (SMPG; *self-measured plasma glucose*) v den titrace a v předchozích dvou dnech.

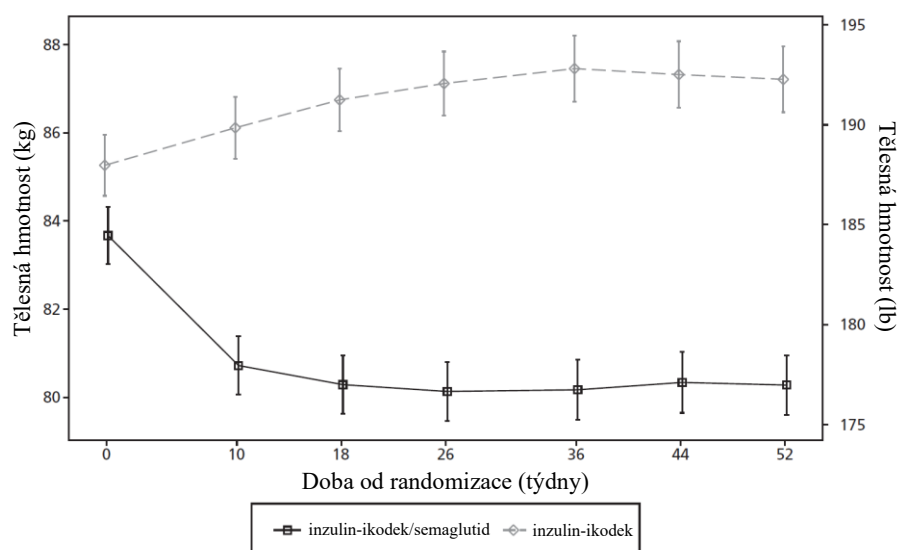
Klinické studie fáze 3 s pacienty s diabetem mellitem 2. typu umožnily zachovat současnou antidiabetickou neinzulinovou léčbu na stejné úrovni dávky, s výjimkou glinidů, derivátů sulfonylmočoviny a inhibitorů DPP-4, které byly vysazeny.

Přechod z bazálního inzulínu: inzulin-ikodek/semaglutid ve srovnání s bazálním inzulin-ikodekem jednou týdně (studie 4591- COMBINE 1)

Byla provedena 52týdenní randomizovaná, otevřená klinická studie s pacienty s diabetem mellitem 2. typu nedostatečně kontrolovanými bazálním inzulinem, kteří byli randomizováni do skupiny s inzulin-ikodekem/semaglutidem nebo inzulin-ikodekem, všichni s (93,6 %) nebo bez (6,4 %) perorálních antidiabetik. Ve výchozím stavu měli pacienti průměrnou dobu trvání diabetu 15,34 roku, průměrnou HbA_{1c} 8,22 % a průměrný BMI 29,90 kg/m².

Nejdůležitější výsledky studie jsou uvedeny na obrázku 1 a v tabulce 3.





Průměr (symbol) ± standardní chyba průměru (chybové úsečky).

Obrázek 1: Průměrná změna HbA_{1c} podle týdne léčby (nahore) a tělesná hmotnost podle týdne léčby (dole) – studie COMBINE 1

Tabulka 3: Výsledky z otevřené (52týdenní) klinické studie porovnávající inzulin-ikodek/semaglutid jednou týdně s inzulin-ikodekem jednou týdně u účastníků s diabetem mellitem 2. typu nedostatečně kontrolovaným denním bazálním inzulinem – studie COMBINE 1

	Inzulin-ikodek/semaglutid	Inzulin-ikodek
n (úplný analyzovaný soubor)	646	645
HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	8,22	8,22
Konec studie*	6,67	7,33
Změna oproti výchozí hodnotě v 52. týdnu*	-1,55	-0,89
Odhadovaný rozdíl [95% CI]	-0,66 [-0,76; -0,57] ^a	
Pacienti (%), kteří dosáhli cílových hodnot HbA_{1c}		
< 7 % bez hypoglykémie 2. nebo 3. stupně a bez přírůstku tělesné hmotnosti	55,7	10,2
Odhadovaný poměr šancí [95% CI]	11,1 [8,22; 15,1] ^b	
Plazmatická hladina glukózy nalačno (mmol/l)		
Konec studie*	6,92	7,06
Změna oproti výchozí hodnotě v 52. týdnu*	-1,68	-1,54
Odhadovaný rozdíl [95% CI]	-0,14 [-0,38; 0,10] ^b	
Čas v rozsahu 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
48.–52. týden*	73,3	61,8
Odhadovaný rozdíl [95% CI]	11,5 [9,35; 13,7] ^{b, c}	
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	83,67	85,26
Změna oproti výchozí hodnotě v 52. týdnu*	-3,70	1,89
Odhadovaný rozdíl [95% CI]	-5,59 [-6,14; -5,04] ^a	
Výskyt hypoglykemických epizod na PYE*		
2. stupeň nebo 3. stupeň (% pacientů*)	7,1	20,8
Výskyt hypoglykémie	0,153	0,68
Odhadovaný poměr výskytu [95% CI]	0,22 [0,14; 0,36] ^a	

Týdenní dávka bazálního inzulínu (j.)		
50.–52. týden (průměr)*	182	355
Odhadovaný rozdíl [95% CI]	-172 [-190; -155] ^b	

PYE = expozice na pacientoroky

*Průměr odhadnutý na základě metody nejmenších čtverců (LS)

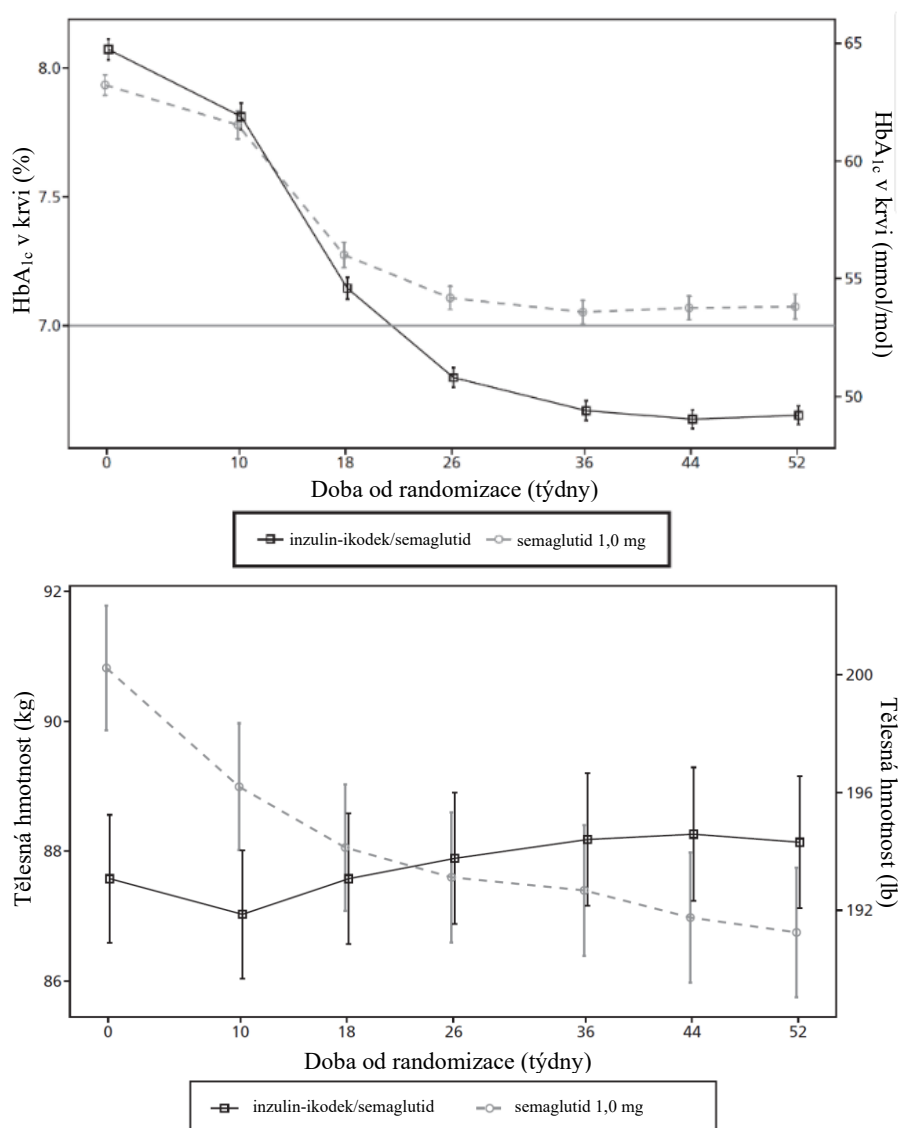
^aKontrolováno z hlediska multiplicity.

^bNení kontrolováno z hlediska multiplicity.

^c11,5 % odpovídá přibližně 166 minutám navíc stráveným v rozsahu za den.

Přechod z agonisty receptoru GLP-1: inzulin-ikodek/semaglutid ve srovnání s agonistou receptoru GLP-1 (studie 4592-COMBINE 2)

V 52týdenní randomizované, otevřené klinické studii byla bezpečnost a účinnost inzulin-ikodeku/semaglutidu srovnávána s jednou týdně podávaným semaglutidem u pacientů s diabetem mellitem 2. typu, kteří měli nedostatečnou glykemickou kontrolu při léčbě agonistou receptoru GLP-1. Studie hodnotila účinnost obou léčebných postupů s (95,6 %) nebo bez (4,4 %) perorálních antidiabetik. Ve výchozím stavu měli pacienti průměrnou dobu trvání diabetu 12,64 roku, průměrnou hodnotu HbA_{1c} 8,0 % a průměrný BMI 31,11 kg/m².



Průměr (symbol) ± standardní chyba průměru (chybové úsečky).

Obrázek 2: Průměrná změna HbA_{1c} podle týdne léčby (nahore) a tělesná hmotnost podle týdne léčby (dole) – studie COMBINE 2

Tabulka 4: Výsledky otevřené (52týdenní) klinické studie porovnávající inzulin-ikodek/semaglutid jednou týdně se semaglutidem jednou týdně u účastníků s diabetem mellitem 2. typu nedostatečně kontrolovaným agonistou receptoru GLP-1 – studie COMBINE 2

	Inzulin-ikodek/semaglutid	Semaglutid 1 mg
n (úplný analyzovaný soubor)	342	341
HbA_{1c} (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	8,07	7,93
Konec studie*	6,65	7,10
Změna oproti výchozí hodnotě v 52. týdnu*	-1,35	-0,90
Odhadovaný rozdíl [95 % CI]	-0,44 [-0,56; -0,33] ^a	
Pacienti (%), kteří dosáhli cílových hodnot HbA_{1c}		
< 7 % bez hypoglykémie 2. nebo 3. stupně a bez přírůstku tělesné hmotnosti v 52. týdnu*	30,2	40,5
Odhadovaný poměr šancí [95% CI]	0,64 [0,46; 0,88] ^b	
Plazmatická hladina glukózy nalačno (mmol/l)		
Konec studie*	6,98	8,05
Změna oproti výchozímu stavu*	-2,48	-1,41
Odhadovaný rozdíl [95% CI]	-1,07 [-1,37; -0,76] ^b	
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	87,58	90,82
Změna oproti výchozí hodnotě v 52. týdnu*	0,84	-3,70
Odhadovaný rozdíl [95% CI]	4,54 [3,84; 5,23] ^b	
Výskyt hypoglykemických epizod na PYE*		
2. stupeň nebo 3. stupeň (% pacientů*)	3,5	3,8
Výskyt hypoglykémie	0,0399	0,0334
Odhadovaný poměr výskytu [95% CI]	1,20 [0,53; 2,69] ^b	

PYE = expozice na pacientoroky.

* Průměr odhadnutý na základě metody nejmenších čtverců (LS)

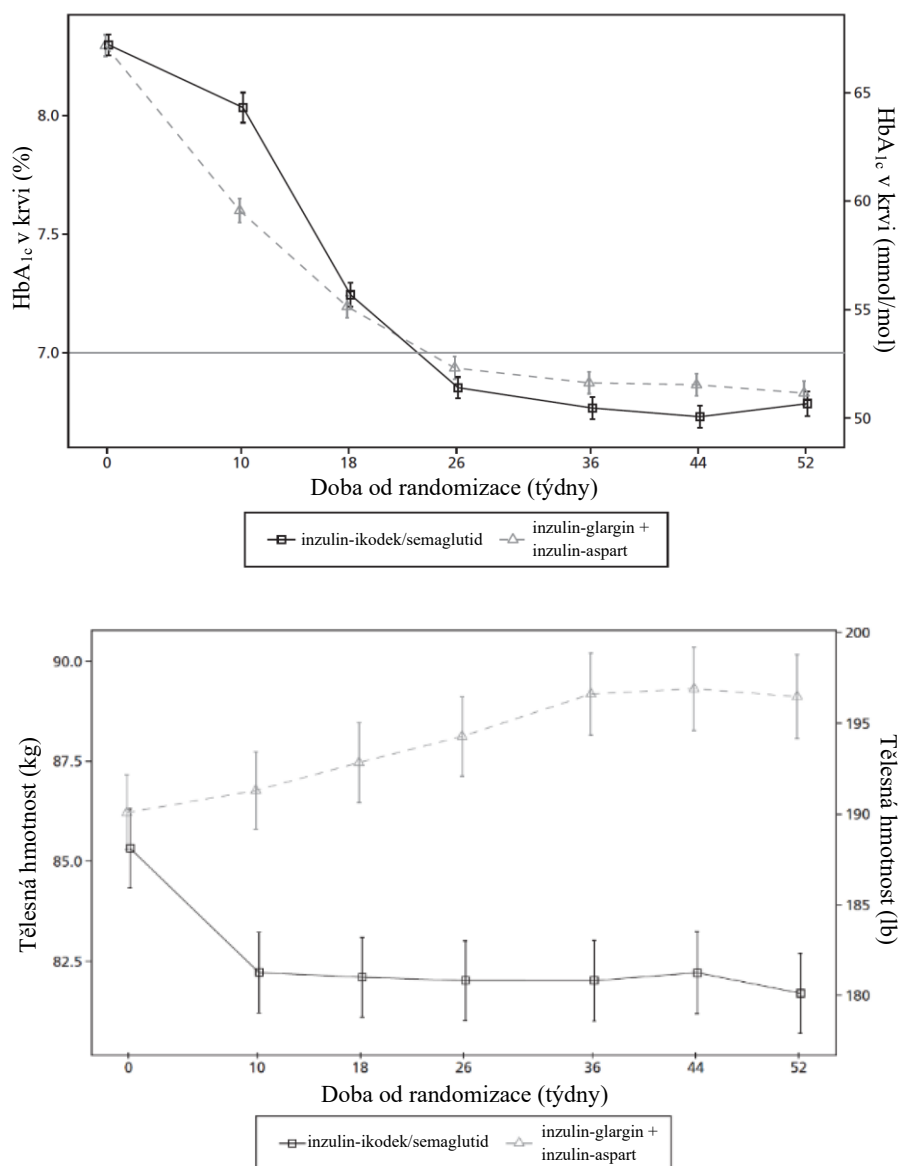
^a Kontrolováno z hlediska multiplicity.

^b Není kontrolováno z hlediska multiplicity.

Přechod z inzulinového režimu zahrnujícího bazální inzulin: inzulin-ikodek/semaglutid v porovnání s režimem bazál-bolus (studie 4593 – COMBINE 3)

Byla provedena 52týdenní randomizovaná, otevřená klinická studie s pacienty s diabetem mellitem 2. typu nedostatečně kontrolovanými bazálním inzulinem, kteří byli randomizováni do režimu inzulin-ikodek/semaglutid nebo inzulinového režimu bazál-bolus, všichni s (95,3 %) nebo bez (4,7 %) perorálních antidiabetik. Inzulinový režim bazál-bolus sestával z denního bazálního inzulinu (inzulin-glargin 100 jednotek/ml) v kombinaci s bolusovým inzulinem (inzulin-aspart). Ve výchozím stavu měli pacienti průměrnou dobu trvání diabetu 14,42 roku, průměrnou hodnotu HbA_{1c} 8,30 % a průměrný BMI 30,39 kg/m².

Nejdůležitější výsledky studie jsou uvedeny na obrázku 3 a v tabulce 5.



Průměr (symbol) ± standardní chyba průměru (chybové úsečky).

Obrázek 3: Průměrná změna HbA_{1c} podle týdne léčby (nahore) a tělesná hmotnost podle týdne léčby (dole) – studie COMBINE 3

Tabulka 5: Výsledky otevřené (52 týdnů) klinické studie porovnávající inzulin-ikodek/semaglutid jednou týdně s denním inzulin-glarginem v kombinaci s inzulin-aspartem u účastníků s diabetem mellitem 2. typu nedostatečně kontrolovaným denním bazálním inzulinem – studie COMBINE 3

	Inzulin-ikodek / semaglutid	Inzulinový režim bazál-bolus
n (úplný analyzovaný soubor)	340	339
HbA _{1c} (%)		
Výchozí hodnota (průměr)	8,30	8,29
Konec studie*	6,83	6,89
Změna oproti výchozí hodnotě v 52. týdnu*	-1,47	-1,40
Odhadovaný rozdíl [95% CI]	-0,06 [-0,22; 0,09] ^a	
Pacienti (%), kteří dosáhli cílových hodnot HbA _{1c}		
< 7 % bez hypoglykémie 2. nebo 3. stupně a bez přírůstku tělesné hmotnosti*	50,1	5,95

Odhadovaný poměr šancí [95 % CI]	15,9 [9,75; 25,8] ^c	
Plazmatická hladina glukózy nalačno (mmol/l)		
Konec studie*	7,12	7,10
Změna oproti výchozí hodnotě v 52. týdnu*	-1,56	-1,58
Odhadovaný rozdíl [95% CI]	0,02 [-0,34; 0,38] ^c	
Čas v rozsahu 3,9-10,0 mmol/l (70-180 mg/dl) (%)		
48.–52. týden*	68,6	66,4
Odhadovaný rozdíl [95% CI]	2,21 [-0,86; 5,27] ^{c, d}	
Tělesná hmotnost (kg)		
Výchozí hodnota (průměr)	85,32	86,22
Změna oproti výchozí hodnotě v 52. týdnu*	-3,56	3,16
Odhadovaný rozdíl [95% CI]	-6,72 [-7,58; -5,86] ^b	
Výskyt hypoglykemických epizod na PYE*		
2. stupeň nebo 3. stupeň (% pacientů*)	10,0	58,5
Výskyt hypoglykémie	0,257	2,18
Odhadovaný poměr výskytu [95% CI]	0,12 [0,08; 0,17] ^b	
Týdenní dávka inzulinu (celkem) (j.)		
50.–52. týden (průměr)*	196	466 ^c
Odhadovaný rozdíl [95% CI]	-270 [-303; -236] ^b	

PYE = expozice na pacientoroky

* Průměr odhadnutý na základě metody nejmenších čtverců (LS)

^a Kontrolováno z hlediska multiplicity. Hranice non-inferiority 0,3 % bodu.

^b Kontrolováno z hlediska multiplicity.

^c Není kontrolováno z hlediska multiplicity.

^d 2,21 % odpovídá přibližně 31 minutám navíc stráveným v rozsahu za den.

^e Celková týdenní dávka inzulinu pro srovnávací přípravek zahrnovala bolusový a bazální inzulin.

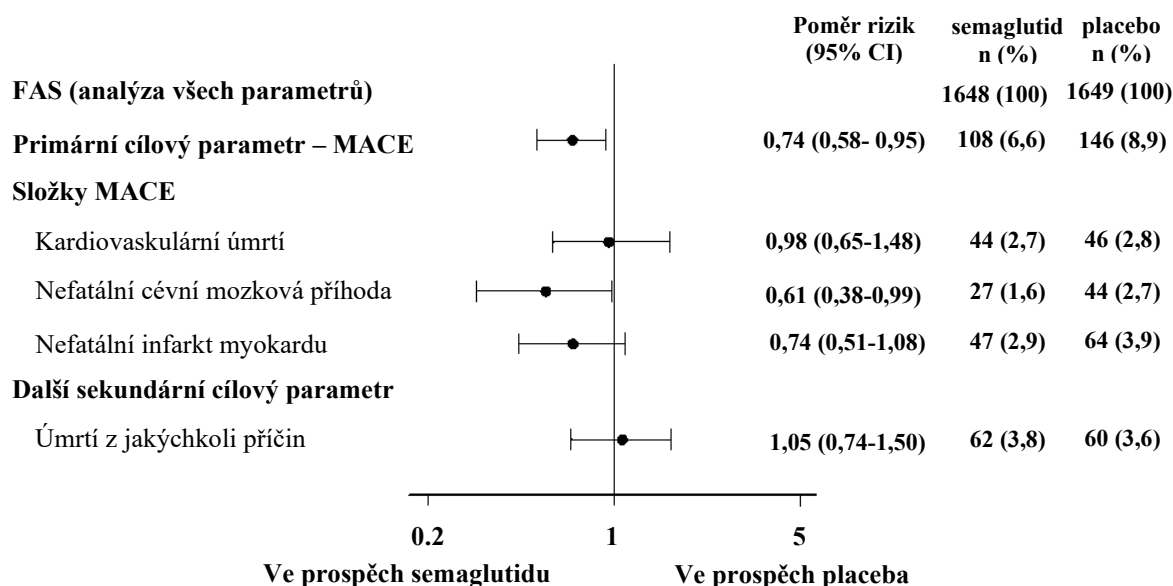
Kardiovaskulární výsledky v programu SUSTAIN (semaglutid)

S inzulin-ikodekem/semaglutidem nebyly provedeny žádné klinické studie kardiovaskulárních výsledků. Vliv semaglutidu, monokomponenty inzulin-ikodeku/semaglutidu, na kardiovaskulární příhody u dospělých s diabetem mellitem 2. typu, kteří měli kardiovaskulární (KV) onemocnění nebo byli vystaveni riziku kardiovaskulárního onemocnění, byl hodnocen ve studii SUSTAIN 6 (studie kardiovaskulárních výsledků se subkutánním semaglutidem podávaným jednou týdně).

Studie SUSTAIN 6 byla 104týdenní placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená studie se 3 297 pacienty s diabetem mellitem 2. typu s vysokým kardiovaskulárním rizikem. Tito pacienti byli randomizováni buď do skupiny se subkutánním semaglutidem 0,5 mg jednou týdně, subkutánním semaglutidem 1 mg jednou týdně, nebo do skupiny s odpovídajícím placebem navíc ke standardní péči, a následně byli sledováni po dobu 2 let.

Studovaná populace byla rozdělena podle věku takto: 1 598 pacientů (48,5 %) ≥ 65 let, 321 (9,7 %) ≥ 75 let a 20 (0,6 %) ≥ 85 let. Bylo zde 2 358 pacientů s normální nebo lehkou poruchou funkce ledvin, 832 se středně těžkou poruchou funkce ledvin a 107 s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stadiu onemocnění ledvin. Celkem 61 % tvořili muži, průměrný věk byl 65 let a průměrný BMI byl 33 kg/m². Průměrná délka trvání diabetu byla 13,9 let.

Primární cílový parametr byl čas od randomizace do prvního výskytu závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE): kardiovaskulární úmrtí, nefatální infarkt myokardu nebo nefatální cévní mozková příhoda (obrázek 4).



Obrázek 4: Čárový graf: analýza času do prvního výskytu složeného cílového parametru, jeho složek a úmrtí z jakýchkoli příčin (studie SUSTAIN 6)

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií s inzulin-ikodekem/semaglutidem u všech podskupin pediatrické populace pro diabetes mellitus 2. typu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Imunogenita

U pacientů s diabetem mellitem 2. typu léčba inzulin-ikodekem/semaglutidem indukovala vývoj protilátek proti léku (ADA) proti subkutánnímu inzulin-ikodeku i semaglutidu. U pacientů dříve neléčených inzulinem se u 68,2 % vyvinuly protilátky proti inzulin-ikodeku (COMBINE 2). U pacientů dříve léčených inzulinem se u 72,5 % vyvinuly protilátky proti inzulin-ikodeku (COMBINE 1). Většina pacientů pozitivních na protilátky proti inzulin-ikodeku také křížově reagovala s lidským inzulinem. Titry ADA dosáhly vrcholu brzy po 6–10 týdnech léčby a poté klesly.

Zdá se, že protilátky proti inzulin-ikodeku nejsou spojeny se zvýšeným rizikem reakcí v místě injekce, hypersenzitivity nebo hypoglykemických epizod. Vzhledem k omezenému počtu případů nebyly učiněny žádné pevné závěry týkající se korelace mezi změnou titrů protilátek oproti výchozímu stavu a parametry účinnosti. Nicméně 26týdenní imunogenitní nálezy v rámci programu klinického vývoje inzulin-ikodeku nenaznačovaly žádnou korelaci mezi změnou protilátek proti inzulinu-ikodeku a parametry účinnosti.

K tvorbě protilátek proti semaglutidu při léčbě inzulin-ikodekem/semaglutidem docházelo zřídka, pouze u 1,4 % se vyvinuly protilátky proti semaglutidu většinou přechodné povahy. Počet případů byl příliš nízký na to, aby bylo možné správně posoudit souvislosti s parametry účinnosti a bezpečnosti. V programu klinického vývoje subkutánního semaglutidu nebyl identifikován žádný vliv na expozici semaglutidu, HbA_{1c} nebo bezpečnostní profil semaglutidu a nebyla zjištěna žádná souvislost s nežádoucími účinky souvisejícími s imunogenitou.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Následující informace odrážejí farmakokinetické vlastnosti inzulin-ikodeku/semaglutidu, pokud není uvedeno, že uvedené údaje pocházejí z podávání samotného inzulin-ikodeku nebo semaglutidu.

Farmakokinetický profil inzulin-ikodeku/semaglutidu je konzistentní s dávkováním jednou týdně a klinické koncentrace inzulin-ikodeku a semaglutidu v ustáleném stavu je dosaženo po 3–4 týdnech týdenního podávání.

Účinek protilátek proti léku (ADA) není považován za klinicky významný pro farmakokinetiku semaglutidu nebo inzulin-ikodeku.

Absorpce

V klinických farmakologických studiích nebyla celková expozice (relativní biologická dostupnost) inzulin-ikodeku a semaglutidu klinicky relevantním způsobem ovlivněna při podávání jako inzulin-ikodek/semaglutid ve srovnání se samostatným podáváním inzulin-ikodeku a semaglutidu.

Nebyly pozorovány žádné klinicky relevantní rozdíly v odhadované maximální koncentraci a době do maximální koncentrace inzulin-ikodeku po podání inzulin-ikodeku/semaglutidu a samostatném podání inzulin-ikodeku.

Maximální koncentrace semaglutidu byla vyšší (až 2násobně po podání jedné dávky a odhadem 1,5násobně v ustáleném stavu) a doba do dosažení maximální koncentrace nastala dříve po podání inzulin-ikodeku/semaglutidu ve srovnání se samostatným podáním semaglutidu.

Distribuce

Inzulin-ikodek a semaglutid se ve velké míře vážou na plazmatické proteiny (> 99 % u obou).

Biotransformace

Degradace inzulin-ikodeku je podobná jako u lidského inzulinu; všechny vzniklé metabolity jsou inaktivní.

Semaglutid je ve značné míře metabolizován cestou proteolytického štěpení hlavního peptidového řetězce a sekvenční beta-oxidací postranního řetězce mastné kyseliny. Předpokládá se, že na metabolizaci semaglutidu se podílí enzym neutrální endopeptidáza (NEP; *neutral endopeptidase*).

Eliminace

Inzulin-ikodek a semaglutid mají poločas eliminace přibližně 1 týden po subkutánním podání.

V klinické studii s jednorázovou subkutánní dávkou radioaktivně značeného semaglutidu bylo zjištěno, že primárními cestami exkrece materiálu souvisejícího se semaglutidem byly moč a stolice; přibližně 2/3 materiálu souvisejícího se semaglutidem bylo vyloučeno močí a přibližně 1/3 ve stolici. Přibližně 3 % dávky byla vyloučena močí ve formě intaktního semaglutidu. U pacientů s diabetem 2. typu byla clearance semaglutidu přibližně 0,05 l/h. S poločasem eliminace přibližně 1 týden bude semaglutid přítomen v krevním oběhu asi 5 týdnů po poslední dávce.

Linearita/nelinearita

Expozice inzulin-ikodeku se zvyšuje úměrně dávce inzulin-ikodeku/semaglutidu v rámci studovaného rozsahu dávek (40–350 j.). Expozice semaglutidu se zvyšuje přibližně úměrně dávce inzulin-ikodeku/semaglutidu v rámci studovaného rozmezí dávek (0,1–1 mg).

Zvláštní skupiny pacientů

Věk, pohlaví a etnický původ

Na základě výsledků populační farmakokinetické analýzy neměl věk (22–87 let), pohlaví, rasa (bělošská, černošská nebo afroamerická, čínská, japonská a další asijská) a etnický původ (hispánský nebo latinoamerický, nehispanický nebo nelatinoamerický) žádný klinicky významný vliv na farmakokinetiku inzulin-ikodeku/semaglutidu.

Porucha funkce ledvin

Celkově jsou na základě populační farmakokinetické analýzy zachovány farmakokinetické vlastnosti inzulin-ikodeku a semaglutidu po podání inzulin-ikodeku/semaglutidu a neexistuje žádný klinicky významný rozdíl mezi účastníky s normální funkcí ledvin a pacienty s poruchou funkce ledvin, ačkoli zkušenosti u pacientů s onemocněním ledvin v konečném stádiu jsou omezené.

Inzulin-ikodek

Mezi zdravými účastníky a pacienty s poruchou funkce ledvin nebyly zjištěny rozdíly ve farmakokinetice inzulin-ikodeku.

Semaglutid

Porucha funkce ledvin neovlivňuje farmakokinetiku semaglutidu v klinicky významné míře. Tato skutečnost byla prokázána s jednorázovou dávkou 0,5 mg subkutánního semaglutidu u pacientů s různými stupni poruchy funkce ledvin (lehká, středně těžká, těžká nebo pacienti na dialýze) v porovnání s účastníky s normální funkcí ledvin. Toto bylo prokázáno také u účastníků s diabetem mellitem 2. typu a s poruchou funkce ledvin na základě údajů z klinických studií fáze 3a, ačkoli zkušenosti u pacientů v konečném stádiu onemocnění ledvin byly omezené.

Porucha funkce jater

Inzulin-ikodek

Mezi zdravými účastníky a pacienty s poruchou funkce jater nebyly zjištěny rozdíly ve farmakokinetice inzulin-ikodeku.

Semaglutid

Porucha funkce jater nemá žádný vliv na expozici semaglutidu. Farmakokinetika semaglutidu byla hodnocena v klinické studii s jednorázovou dávkou 0,5 mg semaglutidu u pacientů s různými stupni poruchy funkce jater (lehká, středně těžká, těžká porucha) v porovnání s účastníky s normální funkcí jater.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje o inzulin-ikodeku/semaglutidu získané na základě studií toxicity po opakovaném podávání neodhalily žádná zvláštní bezpečnostní rizika pro člověka.

Inzulin-ikodek

Neklinické údaje o monokomponentě inzulin-ikodek získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání a reprodukční toxicity neodhalily žádná zvláštní bezpečnostní rizika pro člověka. Poměr mitogenního k metabolickému potenciálu inzulin-ikodeku je srovnatelný s tímto poměrem pro lidský inzulin.

Semaglutid

Neklinické údaje o monokomponentě semaglutid získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání nebo genotoxicity neodhalily žádná zvláštní bezpečnostní rizika pro člověka.

Nonletální tumory C-buněk štítné žlázy pozorované u hlodavců jsou skupinovým účinkem agonistů receptoru GLP-1. Ve 2letých studiích kancerogenity na potkanech a myších způsoboval semaglutid při klinicky významných expozicích tumory C-buněk štítné žlázy. Žádné jiné tumory spojené s léčbou nebyly pozorovány. Tumory C-buněk u hlodavců jsou způsobeny nongenotoxickým, specifickým receptorem GLP-1 zprostředkovaným mechanismem, na který jsou hlodavci zvláště citliví. Význam pro člověka je považován za nízký, ale nemůže být zcela vyloučen.

Ve studiích fertility u potkanů neovlivnil semaglutid páření ani samčí fertilitu. U potkaních samic bylo při dávkách, které byly spojeny s úbytkem tělesné hmotnosti matky, pozorováno prodloužení estrálního cyklu a malý pokles žlutých tělísek (ovulací).

Ve studiích embryofetálního vývoje u potkanů způsoboval semaglutid embryotoxicitu při nižších než klinicky významných expozicích. Semaglutid způsoboval značná snížení tělesné hmotnosti matek a snižoval přežívání a růst embryí. U plodů byly pozorovány závažné kosterní a viscerální malformace, včetně účinků na dlouhé kosti, žebra, obratle, ocas, krevní cévy a mozkové komory. Hodnocení mechanismu naznačují, že na embryotoxicitě se podílela receptorem GLP-1 zprostředkovaná porucha nutričního zásobování embrya přes žloutkový váček potkanů. Vzhledem k druhovým rozdílům v anatomii a funkci žloutkového váčku a vzhledem k nedostatečné expresi receptoru GLP-1 ve žloutkovém váčku nehumánních primátů se má za to, že tento mechanismus pravděpodobně není pro člověka významný. Přímý účinek semaglutidu na plod však nelze vyloučit.

Ve studiích vývojové toxicity u králíků a makaků jávských byla při klinicky významných expozicích pozorována zvýšená ztráta březosti a mírně zvýšený výskyt fetálních abnormalit. Tato zjištění jsou ve shodě se značným úbytkem tělesné hmotnosti matek až o 16 %. Zda mají tyto účinky souvislost se sníženým příjmem potravy u matek v důsledku přímého vlivu GLP-1, není známo.

Postnatální růst a vývoj byly hodnoceny u makaků jávských. Mláďata byla při porodu trochu menší, ale během období laktace se zotavila.

U juvenilních potkanů semaglutid způsoboval opožděné pohlavní dospívání u samců i u samic. Toto opoždění nemělo žádný dopad na fertilitu a reprodukční schopnost žádného z pohlaví, ani na schopnost samic udržet březost.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Zinkum-acetát
Glycerol (E 422)
Fenol
Metakresol
Chlorid sodný
Hydroxid sodný (k úpravě pH) (E 524)
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH) (E 507)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

Přípravek Kyinsu se nesmí přidávat do infuzních roztoků.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Doba použitelnosti po prvním otevření pera

Po prvním otevření pera, nebo pokud pero slouží jako zásobní, jej lze uchovávat maximálně:

- 6 týdnů (přípravek Kyinsu (700 jednotek + 2 mg)/ml injekční roztok v předplněném peru (0,43 ml).
- 8 týdnů (přípravek Kyinsu (700 jednotek + 2 mg)/ml injekční roztok v předplněném peru (1,5 ml a 1 ml).

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Lze uchovávat v chladničce (2 °C - 8 °C).

Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Před prvním otevřením

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti mrazicího zařízení.

Uchovávejte pero s nasazeným uzávěrem, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po prvním otevření, nebo pokud pero slouží jako zásobní

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

0,43 ml, 1 ml nebo 1,5 ml roztoku v zásobní vložce (sklo třídy I) s pístem (chlorbutyl) a laminátovým pryžovým uzávěrem (brombutyl), uložené v jednorázovém vícedávkovém předplněném peru vyrobeném z polypropylenu, polyoxymethylenu, polykarbonát-akrylonitrilbutadienstyrenu a akrylonitrilbutadienstyrenu.

Předplněné pero je určeno k použití s jednorázovými jehlami 30G, 31G a 32G o délce do 8 mm.

Tělo pera je zelené a štítek pera je růžový s modrým polem zvýrazňujícím sílu přípravku. Vnější obal je růžový se silou přípravku označenou v modrém poli.

Velikosti balení

Předplněné pero s přípravkem Kyinsu obsahující 300 jednotek inzulin-ikodeku a 0,86 mg semaglutidu v 0,43 ml roztoku

- 1 předplněné pero bez jehel.
- 1 předplněné pero s 6 jednorázovými jehlami NovoFine Plus.

Předplněné pero s přípravkem Kyinsu obsahující 700 jednotek inzulin-ikodeku a 2 mg semaglutidu v 1 ml roztoku

- 1 předplněné pero bez jehel.
- 1 předplněné pero s 9 jednorázovými jehlami NovoFine Plus.

Předplněné pero s přípravkem Kyinsu obsahující 1 050 jednotek inzulin-ikodeku a 3 mg semaglutidu v 1,5 ml roztoku

- 1 předplněné pero bez jehel.
- 1 předplněné pero s 9 jednorázovými jehlami NovoFine Plus.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Tento léčivý přípravek je určen k použití pouze jednou osobou.

Přípravek Kyinsu se nesmí používat v případě, že roztok není čirý a bezbarvý či téměř bezbarvý.

Přípravek Kyinsu se nesmí používat v případě, že byl zmrazen.

Před každou injekcí se musí vždy nasadit nová jehla.

Jehly se nesmí používat opakovaně. Jehly se musí zlikvidovat ihned po použití.

V případě, že je jehla ucpaná, musí pacienti postupovat dle návodu uvedeného v pokynech k použití, které jsou na konci příbalové informace.

Podrobné pokyny k použití naleznete na konci příbalové informace.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 24. listopadu 2025

10. DATUM REVIZE TEXTU

11/2025

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <https://www.ema.europa.eu/en>.