

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kayshild 0,25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Kayshild 0,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Kayshild 1 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Kayshild 1,7 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Kayshild 2,4 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Kayshild 0,25 mg инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1 mg семаглутид (semaglutide)* в 1,5 ml разтвор. Един ml разтвор съдържа 0,68 mg семаглутид*. Една предварително напълнена писалка съдържа 4 дози по 0,25 mg.

Kayshild 0,5 mg инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 2 mg семаглутид (semaglutide)* в 3 ml разтвор. Един ml разтвор съдържа 0,68 mg семаглутид*. Една предварително напълнена писалка съдържа 4 дози по 0,5 mg.

Kayshild 1 mg инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 4 mg семаглутид (semaglutide)* в 3 ml разтвор. Един ml разтвор съдържа 1,34 mg семаглутид*. Една предварително напълнена писалка съдържа 4 дози по 1 mg.

Kayshild 1,7 mg инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 6,8 mg семаглутид (semaglutide)* в 3 ml разтвор. Един ml разтвор съдържа 2,27 mg семаглутид*. Една предварително напълнена писалка съдържа 4 дози по 1,7 mg.

Kayshild 2,4 mg инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 9,6 mg семаглутид (semaglutide)* в 3 ml разтвор. Един ml разтвор съдържа 3,2 mg семаглутид*. Една предварително напълнена писалка съдържа 4 дози по 2,4 mg.

*аналог на човешкия глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1), произведен в клетки от *Saccharomyces cerevisiae* чрез рекомбинантна ДНК технология.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор (инжекция) [FlexTouch]
Бистър и безцветен изотоничен разтвор; pH = 7,4

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Kayshild е показан като допълнение към диета и физически упражнения за лечение на възрастни с нециротичен, метаболитно асоцииран стеатохепатит (non-cirrhotic metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH), с умерена до напреднала степен на чернодробна фиброза (стадии на фиброза F2 до F3).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Поддържащата доза семаглутид 2,4 mg веднъж седмично се достига, като се започне с доза 0,25 mg. За да се намали вероятността от поява на стомашно-чревни симптоми, дозата трябва да се повишава в рамките на 16-седмичен период до поддържаща доза 2,4 mg веднъж седмично (вж. Таблица 1). В случай на значими стомашно-чревни симптоми, обмислете отлагане на повишаването на дозата или намаляване на дозата до предишната доза, докато симптомите се подобрят. Когато симптомите се подобрят, опитайте се да повишите дозата отново.

Таблица 1 График за повишаване на дозата

Повишаване на дозата	Седмична доза
Седмица 1 – 4	0,25 mg
Седмица 5 – 8	0,5 mg
Седмица 9 – 12	1 mg
Седмица 13 – 16	1,7 mg
Поддържаща доза	2,4 mg

Не се препоръчват седмични дози над 2,4 mg.

Пациенти с диабет тип 2

При започване на лечение със семаглутид при пациенти с диабет тип 2 трябва да се обмисли понижаване на дозата на съпътстващо прилаганите инсулин или инсулинови секретагози (като сулфониурейни производни), за да се намали рискът от хипогликемия, вижте точка 4.4.

Пропусната доза

Ако бъде пропусната доза, тя трябва да се приложи възможно най-скоро и до 5 дни след пропуснатата доза. Ако са изминали повече от 5 дни, пропуснатата доза не трябва да се прилага, а да се продължи със следващата доза в деня от редовния график. При всички случаи пациентът може да възобнови редовното прилагане веднъж седмично. Ако бъдат пропуснати повече дози, при повторно започване трябва да се обмисли намаляване на началната доза.

Специални популации

Старческа възраст

Не е необходимо адаптиране на дозата въз основа на възрастта. Терапевтичният опит при пациенти на възраст ≥ 75 години е ограничен.

Бъбречно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с лека или умерена степен на бъбречно увреждане. Опитът от употребата на семаглутид при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане е ограничен. Не се препоръчва употребата на семаглутид при пациенти с тежка

степен на бъбречно увреждане ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73m}^2$), включително при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Чернодробно увреждане

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с лека (клас А по Child-Pugh) или умерена степен (клас В по Child-Pugh) на чернодробно увреждане. Опитът от употребата на семаглутид при пациенти с тежка степен (клас С по Child-Pugh) на чернодробно увреждане е ограничен. Не се препоръчва започване на употреба на семаглутид при пациенти с тежка степен на чернодробно увреждане и трябва да се използва внимателно при пациенти с умерена степен на чернодробно увреждане (вж. точки 4.4 и 5.2) При пациенти с MASH и запазена чернодробна функция профилът на безопасност е добре установен (вж. точка 4.8). Опитът при пациенти с MASH и F4c (клас А по Child-Pugh), но с подобни резултати относно безопасността, както при пациентите със запазена чернодробна функция в проучванията, е ограничен. Липсва опит при пациенти с MASH и умерена или тежка степен на чернодробно увреждане.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Kayshild при деца и юноши на възраст под 18 години все още не са установени. Липсват данни.

Начин на приложение

Подкожно приложение.

Kayshild се прилага веднъж седмично по което и да е време на деня, със или без храна.

Инжектира се подкожно в корема, бедрото или горната част на ръката. Мястото на инжектиране може да се променя. Не трябва да се прилага интравенозно или интрамускулно.

При необходимост денят на седмичното приложение може да се променя, стига интервалът от време между две дози да е поне 3 дни (> 72 часа). След избирането на нов ден, прилагането веднъж седмично трябва да продължи.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да прочетат внимателно указанията за употреба, включени в листовката, преди да прилагат лекарствения продукт.

За допълнителна информация преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Аспирация във връзка с обща анестезия или дълбока седация

Съобщени са случаи на белодробна аспирация при пациенти, получаващи GLP-1 рецепторни агонисти, които са подложени на обща анестезия или дълбока седация. Поради това, преди извършването на процедури с обща анестезия или дълбока седация, трябва да се има предвид повишеният риск от наличие на остатъчно стомашно съдържимо, поради забавено изпразване на стомаха (вж. точка 4.8).

Стомашно-чревни ефекти и дехидратация

Употребата на GLP-1 рецепторни агонисти може да бъде свързана със стомашно-чревни нежелани реакции. Това трябва да се има предвид при лечение на пациенти с нарушена бъбречна функция, тъй като гаденето, повръщането и диарията могат да причинят дехидратация, която в редки случаи може да доведе до влошаване на бъбречната функция (вж. точка 4.8). Пациентите, лекувани със семаглутид трябва да бъдат консултирани относно потенциалния риск от дехидратация във връзка със стомашно-чревни нежелани реакции и да вземат предпазни мерки, за да се избегне изчерпването на течности.

Остър панкреатит

Остър панкреатит е наблюдаван при употребата на GLP-1 рецепторни агонисти (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат информирани относно характерните симптоми на остър панкреатит. Ако съществуват съмнения за панкреатит, употребата на семаглутид трябва да бъде прекратена, а ако съмненията се потвърдят, лечението със семаглутид не трябва да бъде подновявано. Към пациенти с анамнеза за панкреатит трябва да се подхожда с особено внимание.

При липса на други признаци и симптоми на остър панкреатит, повишените панкреатични ензими сами по себе си не са показателни за остър панкреатит.

Пациенти с диабет тип 2

Семаглутид не трябва да се използва като заместител на инсулина при пациенти с диабет тип 2. Семаглутид не трябва да се прилага в комбинация с други продукти, съдържащи GLP-1 рецепторни агонисти, тъй като този вид комбинация не е оценявана и се счита, че е възможно да съществува повишен риск от нежелани реакции, свързани с предозиране.

Хипогликемия при пациенти с диабет тип 2

Известно е, че инсулинът и сулфониурейните производни предизвикват хипогликемия. При пациенти, лекувани със семаглутид, в комбинация със сулфониурейни производни или инсулин, е възможно да има повишен риск от хипогликемия. Рискът от хипогликемия може да бъде понижен чрез намаляване на дозата сулфониурейно производно или инсулин при започване на лечение с GLP-1 рецепторен агонист. Добавянето на Kayshild при пациенти, лекувани с инсулин, не е оценявано.

Диабетна ретинопатия при пациенти с диабет тип 2

При пациенти с диабетна ретинопатия, лекувани със семаглутид, е наблюдаван повишен риск от развитие на усложнения на диабетната ретинопатия (вж. точка 4.8). Бързото подобряване на гликемичния контрол е свързано с временно влошаване на диабетната ретинопатия, но други механизми не могат да бъдат изключени. Пациентите с диабетна ретинопатия, които използват семаглутид, трябва да се проследяват внимателно и да се лекуват съобразно клиничните ръководства.

Липсва опит с Kayshild при пациенти с диабет тип 2 с неконтролирана или потенциално нестабилна диабетна ретинопатия. При тези пациенти не се препоръчва лечение с Kayshild.

Неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН)

Данните от епидемиологични проучвания показват повишен риск от неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН) по време на лечението със семаглутид. Няма определен интервал от време след започване на лечението, през който може да се развие НПИОН. Внезапната загуба на зрение трябва да е повод за офталмологично изследване и ако НПИОН се потвърди, лечението със семаглутид трябва да се преустанови (вж. точка 4.8).

Пациенти с гастропареза

Пациентите, лекувани със семаглутид, които имат гастропареза могат да получат по-сериозни или по-тежки стомашно-чревни нежелани събития. Семаглутид трябва да се използва с повишено внимание при тези пациенти, като употребата му не се препоръчва, ако гастропарезата е тежка (вж. точка 4.8).

Непроучвани популации

Безопасността и ефикасността на Kayshild не са изследвани при пациенти:

- с диабет тип 1,
- с тежка степен на бъбречно увреждане (вж. точка 4.2),
- с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане и MASH (вж. точка 4.2),
- със застойна сърдечна недостатъчност клас IV по класификацията на Нюйоркската кардиологична асоциация (New York Heart Association, NYHA).

Употребата при тези пациенти не се препоръчва.

Опитът с Kayshild е ограничен при пациенти:

- на възраст 75 или повече години (вж. точка 4.2),
- с умерена или тежка степен на чернодробно увреждане (вж. точка 4.2),
- с възпалително заболяване на червата,
- MASH и ИТМ < 25 kg/m² (или ИТМ < 23 kg/m² за популацията с азиатски произход).

Да се използва внимателно при тези пациенти.

Съдържание на натрий

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Семаглутид забавя изпразването на стомаха и е възможно да повлияе върху абсорбцията на съпътстващо прилагани перорални лекарствени продукти. При семаглутид 2,4 mg обаче не се наблюдава клинично значим ефект върху скоростта на изпразване на стомаха, вероятно поради ефект на развитие на поносимост. Семаглутид трябва да се използва с повишено внимание при пациенти, приемащи перорални лекарствени продукти, които изискват бърза стомашно-чревна абсорбция.

Варфарин и други кумаринови производни

Семаглутид не променя общата експозиция или C_{max} на R- и S-варфарин след единична доза варфарин (25 mg), а фармакодинамичните ефекти на варфарин, измерени чрез международното нормализирано отношение (international normalised ratio, INR), не се повлияват по клинично значим начин. Все пак се съобщава за случаи на намалено INR при съпътстващо приложение на аценокумарол и семаглутид. След започване на лечение със семаглутид при пациенти на лечение с варфарин или други кумаринови производни се препоръчва често проследяване на INR.

Парацетамол

Фармакокинетичните данни за парацетамол, получени по време на тест със стандартизирано хранене показват, че семаглутид забавя скоростта на изпразване на стомашното съдържимо. След съпътстваща употреба с 1 mg семаглутид $AUC_{0-60min}$ и C_{max} на парацетамол се понижават съответно с 27% и 23%. Общата експозиция на парацетамол ($AUC_{0-5ч}$) не се повлиява. При приложение със семаглутид не се наблюдава клинично значим ефект върху парацетамол. Не е необходимо адаптиране на дозата парацетамол, когато се прилага със семаглутид.

Перорални контрацептиви

Не се очаква семаглутид да понижава ефективността на пероралните контрацептиви. Той не променя общата експозиция на етинилестрадиол и на левоноргестрел до клинично значима степен при едновременното му приложение с комбиниран перорален контрацептивен лекарствен продукт (0,03 mg етинилестрадиол/0,15 mg левоноргестрел). Експозицията на етинилестрадиол не се повлиява. Наблюдава се 20% повишение на експозицията на левоноргестрел в стационарно състояние. C_{max} на което и да е от съединенията не се повлиява.

Аторвастатин

Семаглутид не променя общата експозиция на аторвастатин след прилагане на единична доза аторвастатин (40 mg). C_{max} на аторвастатин намалява с 38%. Оценено е, че това няма клинично значение.

Дигоксин

Семаглутид не променя общата експозиция или C_{max} на дигоксин след единична доза дигоксин (0,5 mg).

Метформин

Семаглутид не променя общата експозиция или C_{max} на метформин след прилагане на 500 mg метформин два пъти дневно за 3,5 дни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Препоръчва се жените с детероден потенциал да използват контрацепция по време на лечението със семаглутид (вж. точка 4.5).

Бременност

Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Има ограничени данни от употребата на семаглутид при бременни жени. Затова семаглутид не трябва да се използва по време на бременност. Ако пациентка желае да забременее или настъпи бременност, семаглутид трябва да се прекрати. Лечението със семаглутид трябва да се прекрати поне 2 месеца преди планираната бременност поради дългия му полуживот (вж. точка 5.2).

Кърмене

При плъхове в период на лактация семаглутид се екскретира в млякото. Не може да се изключи риск за кърмачето. Семаглутид не трябва да се използва в периода на кърмене.

Фертилитет

Ефектът на семаглутид върху фертилитета при хора не е известен. Семаглутид не повлиява фертилитета на мъжки плъхове. При женски плъхове са наблюдавани удължаване на естралния цикъл и слабо намаляване на броя овулации при дози, свързани с намаляване на телесно тегло при майката (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Семаглутид не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, може да се усети замаяване, главно по време на периода на повишаване

на дозата (вж. точка 4.8). Шофирането или работата с машини трябва да се извършва внимателно, ако възникне замайване.

Пациенти с диабет тип 2

Ако семаглутид се използва в комбинация със сулфониурейни производни или инсулин, пациентите трябва да бъдат посъветвани да вземат предпазни мерки за избягване на хипогликемия, докато шофират или работят с машини (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции по време на лечение със семаглутид във фаза 3 клинично изпитване в MASH (ESSENCE, вж. точка 5.1) са стомашно-чревни нарушения, включително гадене (36,1%), диария (26,8%), запек (22,1%), повръщане (18,5%) и умора (вж. точка „Описание на избрани нежелани реакции“).

Табличен списък на нежеланите реакции

В Таблица 2 са изброени нежеланите реакции, установени при семаглутид. Представените честоти са най-високите, ако се наблюдават разлики при съобщаването между клиничното изпитване фаза 3 в MASH (ESSENCE, вж. точка 5.1), изпитванията за контрол на теглото фаза 3a (STEP 1-4) и от постмаркетингови съобщения.

Нежеланите реакции са изброени по системно-органен клас по MedDRA и по честота. Категориите по честота се определят като: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$); много редки ($< 1/10\,000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). В рамките на всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 2 Нежелани реакции

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
Нарушения на имунната система				Анафилактична реакция		
Нарушения на метаболизма и храненето		Хипогликемия при пациенти с диабет тип 2 ^a				
Нарушения на нервната система	Главобол ие ^{a,b}	Замайване ^b Дизестезия ^{a,b} Дисгеузия ^{b,b}				
Нарушения на очите		Диабетна ретинопатия при пациенти с диабет тип 2 ^a			Неартериална предна исхемична оптична невропатия	

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести	Нечести	Редки	Много редки	С неизвестна честота
					(НПИОН) а,г	
Сърдечни нарушения		Хипотония	Ортостатична хипотония Повишена сърдечна честота ^{а,в}			
Стомашно-чревни нарушения	Повръщане ^{а,б} Диария ^{а,б} Запек ^{а,б} Гадене ^{а,б} Коремна болка ^{б,в}	Гастрит ^{б,в} Гастроезофагеална рефлуксна болест ^б Диспепсия ^б Оригване ^б Флатуленция ^б Абдоминална дистензия ^б Забавено изпразване на стомаха Гастроентерит Повишена липаза ^в	Остър панкреатит ^а Повишена амилаза ^в			Чревна непроходимост ^{в,г,д}
Хепатобилиарни нарушения		Холелитиаза ^а				
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		Косопад ^а		Ангиоедем		
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Умора ^{б,в}	Реакции на мястото на инжектиране ^в				

а) Вижте описание на избрани нежелани реакции по-долу

б) Наблюдава се главно през периода на повишаване на дозата

в) Групираны предпочитани термини

г) От постмаркетингови съобщения във връзка с други предлагани на пазара продукти, съдържащи семаглутид

д) Групов термин, включващ предпочитаните термини „чревна непроходимост“, „илеус“, „непроходимост на тънките черва“

Описание на избрани нежелани реакции

Стомашно-чревни нежелани реакции

Събитията се съобщават най-често по време на повишаване на дозата. В ESSENCE гадене възниква при 36,1% от пациентите, лекувани със семаглутид (12,4% за плацебо), диария при 26,8% (12,2% за плацебо) и повръщане при 18,5% (5,6% за плацебо). Повечето събития са леки до умерени по тежест и с кратка продължителност. Запек възниква при 22,1% от пациентите, лекувани със семаглутид (7,8% за плацебо) и е лек до умерен по тежест и с по-голяма продължителност.

В ESSENCE стомашно-чревните събития водят до трайно прекратяване на лечението при 1,6% от пациентите, лекувани със семаглутид.

В изпитването фаза 3а за контрол на теглото със семаглутид 2,4 mg, през 68-седмичния период на изпитването гадене възниква при 43,9% от пациентите, лекувани със семаглутид (16,1% за плацебо), диария при 29,7% (15,9% за плацебо) и повръщане при 24,5% (6,3% за плацебо). Повечето събития са леки до умерени по тежест и с кратка продължителност. Запек възниква при 24,2% от пациентите, лекувани със семаглутид (11,1% за плацебо) и е лек до умерен по тежест и с по-голяма продължителност. При пациентите, лекувани със семаглутид, медианата на продължителността на гаденето е 8 дни, на повръщането 2 дни, на диарията 3 дни и на запекта 47 дни.

Според данните от изпитванията фаза 3а за контрол на теглото със семаглутид 2,4 mg пациентите с умерена степен на бъбречно увреждане ($eGFR \geq 30$ до < 60 ml/min/1,73m²) може да получат повече стомашно-чревни ефекти при лечение със семаглутид.

Пациентите с гастропареза могат да получат по-сериозни или по-тежки стомашно-чревни ефекти, когато се лекуват със семаглутид.

Остър панкреатит

Честотата на остър панкреатит, съобщена в ESSENCE, е 0,4% за семаглутид и 0,5% за плацебо. Честотата на остър панкреатит, потвърден чрез експертна оценка, съобщен в клиничните изпитвания фаза 3а за контрол на теглото със семаглутид 2,4 mg, е съответно 0,2% за семаглутид и $< 0,1\%$ за плацебо. В SELECT, изпитването за оценка на сърдечносъдовите резултати, честотата на остър панкреатит, потвърден чрез експертна оценка, е 0,2% за семаглутид и 0,3% за плацебо.

Остра жлъчнокаменна болест/холелитиаза

В ESSENCE холелитиаза се съобщава при 1,4% от пациентите, лекувани със семаглутид, и при 0,8% от пациентите на плацебо.

В изпитванията фаза 3а за контрол на теглото със семаглутид 2,4 mg холелитиаза се съобщава при 1,6% и води до холецистит при 0,6% от пациентите, лекувани със семаглутид. За холелитиаза и холецистит се съобщава съответно при 1,1% и 0,3% от пациентите на плацебо.

Главоболие

В ESSENCE главоболие се съобщава при 8% от пациентите, лекувани със семаглутид и при 6,3% от пациентите на плацебо.

В изпитванията фаза 3а за контрол на теглото със семаглутид 2,4 mg главоболие се съобщава при 12,8% от пациентите, лекувани със семаглутид, и при 8,7% от пациентите на плацебо.

Косопад

В ESSENCE косопад се съобщава при 1,6% от пациентите, лекувани със семаглутид и при 0,5% от пациентите на плацебо.

В изпитванията фаза 3а за контрол на теглото със семаглутид 2,4 mg косопад се съобщава при 2,5% от пациентите, лекувани със семаглутид, и при 1% от пациентите на плацебо. Събитията са основно с лека степен на тежест и повечето пациенти се възстановяват, докато са на продължително лечение. Косопад се съобщава по-често при пациенти с по-голяма загуба на тегло ($\geq 20\%$).

Повишена сърдечна честота

В ESSENCE се наблюдава средно увеличение с 2 удара в минута (bpm) на седмица 72 спрямо средното изходно ниво 75 bpm при пациенти, лекувани със семаглутид. Делът на пациентите с максимално увеличение спрямо изходното ниво ≥ 10 bpm във всяка времева точка по време на периода на лечение е 43,3 % в групата на семаглутид 2,4 mg спрямо 50,4% в групата на плацебо.

В изпитванията фаза 3а за контрол на теглото със семаглутид 2,4 mg се наблюдава средно увеличение с 3 bpm спрямо средното изходно ниво 72 bpm при пациентите, лекувани със семаглутид. Делът на участниците с увеличение на пулса спрямо изходното ниво ≥ 10 bpm във всяка времева точка по време на периода на лечение е 67% в групата на семаглутид спрямо 50,1% в групата на плацебо.

Имуногенност

В съответствие с потенциалните имуногенни свойства на лекарствените продукти, съдържащи протеини или пептиди, пациентите могат да развият антитела след лечение със семаглутид. В ESSENCE делът на пациентите с положителен тест за антисемаглутид антитела в който и да е момент след изходното ниво е нисък (0,4%).

В изпитването фаза 3а за контрол на теглото със семаглутид 2,4 mg делът на пациентите с положителен тест за антисемаглутид антитела в който и да е момент след изходното ниво е нисък (2,9%) и нито един пациент няма антисемаглутид неутрализиращи антитела или антисемаглутид антитела с неутрализиращ ефект спрямо ендогенния GLP-1 в края на изпитването. По време на лечението високите концентрации на семаглутид може да са намалили чувствителността на теста, следователно рискът от фалшиво отрицателни резултати не може да се изключи. Въпреки това, при участниците с положителен резултат от теста за антитела по време на и след лечението, наличието на антитела е преходно и без забележимо влияние върху ефикасността и безопасността.

Дизестезия

В ESSENCE събития, свързани с клинична картина на променено усещане на кожата, като парестезия, хиперестезия, кожна болка, чувствителна кожа, дизестезия и усещане за парене на кожата, се съобщават при 2,9% от пациентите, лекувани със семаглутид и при 1,5% от пациентите на плацебо.

В изпитванията фаза 3а за контрол на теглото със семаглутид 2,4 mg събития, свързани с клинична картина на променено усещане по кожата, се съобщават при 2,1% от пациентите, лекувани със семаглутид 2,4 mg и 1,2% от пациентите на плацебо.

И в двете програми за клинично разработване събитията са с лека до умерена степен на тежест и повечето пациенти се възстановяват при продължаване на лечението.

Хипогликемия при пациенти с диабет тип 2

В ESSENCE е наблюдавана клинично значима хипогликемия ($< 3,0$ mmol/l) при 6,1% (0,068 събития/пациентогодина) от пациентите, лекувани със семаглутид, в сравнение с 5% (0,12 събития/пациентогодина) от пациентите на плацебо. Тежка хипогликемия (налагаща външна помощ за възстановяване) при лечение със семаглутид се съобщава при 2,2% от пациентите (0,015 събития/пациентогодина) и с плацебо при 0,5% от пациентите (0,003 събития/пациентогодина).

В изпитване фаза 3а при възрастни с наднормено тегло или затлъстяване и диабет тип 2 (STEP 2) е наблюдавана клинично значима хипогликемия при 6,2% (0,1 събития/пациентогодина) от участниците, лекувани със семаглутид, в сравнение с 2,5% (0,03 събития/пациентогодина) от участниците на плацебо. При лечение със семаглутид е наблюдавана хипогликемия както със, така и без съпътстваща употреба на сулфонилурейни производни. Един епизод (0,2% от участниците, 0,002 събития/пациентогодина) е съобщен като тежък при участник без съпътстващо лечение със сулфонилурейни производни. Рискът от хипогликемия се увеличава, когато семаглутид е използван със сулфонилурейни производни.

Диабетна ретинопатия при пациенти с диабет тип 2

При едно 2-годишно клинично изпитване е изследван семаглутид 0,5 mg и 1 mg спрямо плацебо при 3 297 пациенти с диабет тип 2, с висок сърдечносъдов риск, голяма

продължителност на диабета и лошо контролирана глюкоза в кръвта. В това изпитване възникват събития, определени като усложнения на диабетна ретинопатия, при повече пациенти, лекувани със семаглутид (3%), в сравнение с плацебо (1,8%). Това се наблюдава при пациентите, лекувани с инсулин, които имат известна диабетна ретинопатия. Разликата в лечението възниква рано и продължава по време на изпитването.

В ESSENCE нарушения на ретината се съобщават от 3,1% от пациентите, лекувани със семаглутид и от 4,1% от пациентите на плацебо. Малко пациенти съобщават за диабетна ретинопатия (съответно 1,1% и 1,4%).

В изпитване фаза 3а при възрастни с наднормено тегло или затлъстяване и диабет тип 2 (STEP 2) нарушения на ретината се съобщават от 6,9% от пациентите, лекувани със семаглутид 2,4 mg, от 6,2% от пациентите, лекувани със семаглутид 1 mg, и от 4,2% от пациентите на плацебо. Повечето събития са съобщени като диабетна ретинопатия (съответно 4%, 2,7% и 2,7%) и непролиферативна ретинопатия (съответно 0,7%, 0% и 0%).

Неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН)

Резултатите от няколко големи епидемиологични проучвания показват, че експозицията на семаглутид при възрастни с диабет тип 2 е свързана с приблизително двукратно увеличение на относителния риск от развитие на НПИОН, което съответства на приблизително един допълнителен случай на 10 000 човекогодишно лечение.

Педиатрична популация

Семаглутид не е проучван при деца и юноши на възраст под 18 години с MASH.

В клинично изпитване, проведено при юноши на възраст 12 до под 18 години с наднормено тегло или затлъстяване при наличие на поне едно, свързано с теглото съпътстващо заболяване, 133 пациенти са с експозиция на семаглутид. Продължителността на изпитването е 68 седмици. Като цяло, честотата, типът и тежестта на нежеланите реакции при юношите са сравними с тези, наблюдавани при възрастната популация. Холелитиаза се съобщава при 3,8% от пациентите, лекувани със семаглутид, и при 0% от пациентите на плацебо.

След 68-седмично лечение не са установени ефекти върху растежа или пубертетното развитие.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Предозирането на семаглутид може да бъде свързано със стомашно-чревни нарушения, които могат да доведат до дехидратация. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде наблюдаван за клинични признаци и трябва да се започне подходящо поддържащо лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на диабет, аналози на глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1), АТС код: A10BJ06

Механизъм на действие

Семаглутид е аналог на GLP-1 с 94% степен на хомоложност спрямо човешкия GLP-1. Семаглутид действа като GLP-1 рецепторен агонист, който избирателно се свързва към и активира GLP-1 рецептора, прицелен за естествения GLP-1. GLP-1 рецепторите са широко разпространени в целия организъм (напр. панкреас, бъбреци, мозък, сърце, кръвоносни съдове, имунна система и бял дроб); те обаче не се откриват в чернодробните клетки.

Специфичният за черния дроб механизъм на действие е многофакторен и се смята, че се медира чрез подобряване на метаболитните фактори, включително загуба на тегло, подобряване на глюкозния и липидния метаболизъм и намаляване на възпалението. Семаглутид засяга генната експресия, свързана, както с възпалението, така и с фиброзата, като по този начин променя позитивно протеомния профил на даден индивид с MASH. Освен това семаглутид намалява отлагането на мазнини в черния дроб.

Семаглутид намалява телесното тегло, като намалява апетита и по този начин – енергийния прием. Освен това семаглутид намалява желанието за храни с високо съдържание на мазнини.

Нещо повече, семаглутид понижава нивата на кръвната глюкоза по глюкозозависим механизъм, като стимулира секрецията на инсулин и намалява секрецията на глюкагон при висока кръвна захар. Механизмът на понижаване на кръвната захар включва и леко забавяне на изпразването на стомашното съдържимо в ранната фаза след хранене. При хипогликемия семаглутид намалява секрецията на инсулин и не нарушава секрецията на глюкагон.

Семаглутид има благоприятен ефект върху нивата на липидите в кръвта, което води до понижено систолно кръвно налягане и намалено възпаление. Освен това изследванията при животни показват, че семаглутид забавя развитието на атеросклероза и има противовъзпалително действие в сърдечносъдовата система.

Фармакодинамични ефекти

Активност на заболяването MASH

Семаглутид подобрява показателите, свързани с активността на заболяването MASH чрез намаляване на стеатозата, възпалението и балонирането, оценени чрез хистологично изследване. Освен това семаглутид намалява чернодробната стеатоза, оценена чрез транзитна еластография (transient elastography, TE) с използване на контролиран атенюиран параметър (Controlled Attenuation Parameter, CAP) и измерване на мастната фракция според протонната плътност чрез ЯМР (Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction, MRI-PDFF). Наблюдават се и подобрения в нивата на аланин аминотрансферазата (ALT) и аспартат аминотрансферазата (AST).

Чернодробна фиброза

Семаглутид намалява плътността на черния дроб, оценена чрез TE, и намалява скората от теста за оценка на повишената чернодробна фиброза (Enhanced Liver Fibrosis, ELF) и нивата на биомаркера на пропептида на колаген тип III (pro-peptide of type III collagen biomarker, Pro-C3).

Липиди на гладно

В сравнение с плацебо семаглутид понижава концентрацията на триглицериди на гладно със 17% и подобрява концентрацията на HDL с 4,7%.

Глюкозна и инсулинова чувствителност

При пациенти с MASH и диабет тип 2 семаглутид намалява HbA1c с 1,1% в сравнение с плацебо (0%).

При пациенти с MASH без диабет тип 2 изчисленото понижение на индекса на инсулинова резистентност при хомеостазния модел за оценка на инсулиновата резистентност (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) е по-голямо при семаглутид (-32,5%), отколкото при плацебо (-0,5%).

Глюкозозависима секреция на инсулин и глюкагон

Семаглутид понижава високите концентрации на кръвна захар, като стимулира секрецията на инсулин и намалява секрецията на глюкагон по глюкозозависим механизъм. При приложение на семаглутид скоростта на инсулиновата секреция при пациенти с диабет тип 2 е сравнима с тази при здрави участници.

При индуцирана хипогликемия семаглутид в сравнение с плацебо не променя контрарегулаторните отговори при повишени нива на глюкагон и не нарушава понижаването на нивата на С-пептида при пациенти с диабет тип 2.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на семаглутид са оценени в едно изпитване фаза 3 (ESSENCE) при възрастни пациенти с MASH и F2 или F3.

ESSENCE е 240-седмично, рандомизирано, многоцентрово, двойносляпо, паралелно-групово изпитване. Включените пациенти са с чернодробна биопсия на изходно ниво или скорошна биопсия, показваща клинично значима метаболитно асоциирана стеатозна чернодробна болест (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD), дефинирана като MASH с F2 или F3, и скор от оценката на активността на неалкохолна мастна чернодробна болест (non-alcoholic fatty liver disease activity score, NAS) ≥ 4 , със скор 1 или повече за стеатоза, лобуларно възпаление и хепатоцитно балониране. Определянето на ефикасността се основава на ефекта на семаглутид върху намаляването на стеатохепатита (дефинирано като NAS 0 – 1 за възпаление, 0 за балониране и всяка стойност за стеатоза (съгласно мрежата за клинични изследвания при неалкохолен стеатохепатит (non-alcoholic steatohepatitis Clinical Research Network, NASH CRN)) без влошаване на чернодробна фиброза (фиброзата се оценява по скалата за фиброза на NASH CRN от 0 до 4) и поне с една степен подобрене на чернодробната фиброза (дефинирано като ≥ 1 степен подобрене по скалата за оценка на фиброзата на NASH CRN) без влошаване на стеатохепатита (дефинирано като липса на увеличение от изходното ниво в NAS скор за балониране, възпаление или стеатоза), при взетите черодробни биопсии на 72-рата седмица след изходното ниво.

Общо 800 пациенти, рандомизирани на семаглутид (534 пациенти) или плацебо (266 пациенти) в съотношение 2 към 1, са включени в междинния анализ на седмица 72. От тях 31,3% са с MASH и F2, а 68,8% са с MASH и F3 при оценката на изходно ниво. Средната възраст е 56 години и 25,3% са на възраст над 65 години. 57,1% са жени. Средният ИТМ е 34,6 kg/m², 6,6% са с ИТМ < 25, 72,8% са с ИТМ ≥ 30 и 55,9% са с диабет тип 2. Изходната стойност за чернодробна плътност, оценена чрез TE (средна геом. стойност), е 11,5 kPa; на ELF скор (медиана) - 9,9; на FIB-4 (медиана) - 1,6; на ALT (средна геом. стойност) - 56,8 единици/l и на AST (средна геом. стойност) - 46,6 единици/l.

На седмица 72 семаглутид превъзхожда плацебо по отношение на индуцирането на намаляване на стеатохепатита без влошаване на чернодробната фиброза, по отношение на индуцирането на подобрене на чернодробната фиброза без влошаване на стеатохепатита, както и намаляване на стеатохепатита с подобрене на чернодробната фиброза (вж. Таблица 3). Лечението със семаглутид води също до по-голяма и трайна загуба на тегло и подобрения в резултатите от неинвазивните изследвания на чернодробната функция в сравнение с плацебо на седмица 72 (вж. Таблица 3).

Ефикасност се наблюдава независимо от възрастта, пола, расовата и етническата принадлежност, както и степента на фиброзата на изходно ниво, чернодробната функция, ИТМ, наличието на диабет тип 2 и състоянието на бъбречната функция.

Таблица 3 ESSENCE: Резултати на седмица 72

	семаглутид 2,4 mg	плацебо
Цялата анализирана група (N)	534	266
Намаляване на стеатохепатита без влошаване на чернодробната фиброза¹		
Процент (%) респондери ²	62,9	34,3
Разлика (в %-ни точки) спрямо плацебо ³ [95% CI]	28,6 [21,1; 36,2]*	-
Подобрение на чернодробната фиброза без влошаване на стеатохепатит⁴		
Процент (%) респондери ²	36,8	22,4
Разлика (в %-ни точки) спрямо плацебо ³ [95% CI]	14,4 [7,5; 21,3]*	-
Намаляване на стеатохепатита и подобрение на чернодробната фиброза⁵		
Процент (%) респондери ²	32,7	16,1
Разлика (в %-ни точки) спрямо плацебо ³ [95% CI]	16,5 [10,2; 22,8]*	-
Телесно тегло		
Изходно ниво (kg)	95,4	97,6
Промяна (%) спрямо изходното ниво ⁶	-10,5	-2,0
Разлика (в %-ни точки) спрямо плацебо ⁶ [95% CI]	-8,5 [-9,5; -7,4]*	-
Плътност на черния дроб, оценена с ТЕ		
Брой пациенти на изходно ниво ⁷	417	216
Изходно ниво (кPa) ⁸	11,5	11,6
Промяна (%) спрямо изходното ниво ⁶	-31,1	-13,5
Относителна разлика (%) спрямо плацебо ⁶ [95% CI]	-20,4 [-25,9; -14,4]	-
ELF скор		
Изходно ниво	10,0	10,0
Промяна спрямо изходното ниво ⁶	-0,57	0,01
Разлика спрямо плацебо ⁶ [95% CI]	-0,57 [-0,68; -0,47]	-
ALT		
Изходно ниво (единици/l) ⁸	57,1	56,4
Промяна (%) спрямо изходното ниво ⁶	-52,1	-22,2
Относителна разлика (%) спрямо плацебо ⁶ [95% CI]	-38,5 [-43,4; -33,1]	-
AST		
Изходно ниво (единици/l) ⁸	46,9	45,9
Промяна (%) спрямо изходното ниво ⁶	-44,9	-17,1
Относителна разлика (%) спрямо плацебо ⁶ [95% CI]	-33,5 [-37,9; -28,9]	-

ALT: аланин аминотрансфераза, AST: аспартат аминотрансфераза, ELF: повишена чернодробна фиброза, ТЕ: транзитна еластография

* p < 0,0001 (некоригирана 2-странна) за превъзходство.

¹Намаляването на стеатохепатита се определя като скор от оценката на активността на неалкохолна мастна чернодробна болест (non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) activity score, (NAS) 0–1 за възпаление, 0 за балониране и всяка стойност за стеатоза (съгласно мрежата за клинични изследвания при неалкохолен стеатохепатит (NASH CRN)). Фиброзата се оценява по скалата на NASH CRN за оценка на фиброзата от 0 до 4.

²Липсващите наблюдения са изчислени чрез множествоно приписване на стойности (multiple imputation, MI) въз основа на безусловни референтни данни.

³Изчислено с тест на Cochran-Mantel-Haenszel, стратифициран по статус на диабета и фиброзата на изходно ниво.

⁴Подобрението на фиброзата се определя като подобрение по скалата на NASH CRN за оценка на фиброзата степен ≥ 1 . Няма влошаване на стеатохепатит, определено като липса на увеличение на NAS скората спрямо изходното ниво за балониране, възпаление или стеатоза.

⁵Намаляването на стеатохепатита се дефинира като NAS 0–1 за възпаление, 0 за балониране и всяка стойност за стеатоза (според NASH CRN). Подобрението на фиброзата се определя като подобрение степен ≥ 1 по скалата на NASH CRN за оценка на фиброзата.

⁶Изчислено с помощта на модел на ковариационен анализ (ANCOVA) с помощта на метод за множествоно приписване на стойности въз основа на безусловни референтни данни.

⁷Пациенти от центрове с налично оборудване

⁸Средно геометрична стойност

Сърдечносъдова безопасност

Въз основа на резултатите от рандомизираното, двойносляпо, плацебо-контролирано, насочвано от събитията изпитване SELECT, включващо 17 604 пациенти с установено сърдечносъдово заболяване и ИТМ $\geq 27 \text{ kg/m}^2$, няма признаци за проблем по отношение на сърдечносъдовата безопасност с коефициент на риск (HR) 0,80, [0,72; 0,90] [95% CI] за големи нежелани сърдечносъдови събития (MACE), дефинирани като съставна крайна точка, състояща се от сърдечносъдова смърт (включително неустановена причина за смъртта), нефатален миокарден инфаркт или нефатален инсулт. Всеки компонент допринася за намаляването на MACE.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Kayshild в една или повече подгрупи на педиатричната популация за лечение на неалкохолен стеатохепатит (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

Разрешаване под условие

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“.

Това означава, че за този лекарствен продукт се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

В сравнение с естествения GLP-1 семаглутид има по-дълъг полуживот, който е около 1 седмица, което го прави подходящ за подкожно приложение веднъж седмично. Основният механизъм за удължаване на полуживота е чрез свързването му с албумин, което води до намаляване на бъбречния клирънс и го предпазва от метаболитно разграждане. Освен това семаглутид е стабилизирани срещу разграждане от ензима DPP-4.

Абсорбция

Средната концентрация на семаглутид в стационарно състояние след подкожно приложение на поддържащата доза семаглутид е приблизително 80 nmol/l при пациенти с MASH и F2 или F3 въз основа на данни от изпитване фаза 3a, при което 90% от пациентите имат средни концентрации между 52 nmol/l и 122 nmol/l. Експозицията на семаглутид в стационарно състояние се увеличава пропорционално при дози от 0,25 mg до 2,4 mg веднъж седмично. Експозицията в стационарно състояние остава постоянна с времето, според оценката до седмица 72. Сходна експозиция се постига при подкожно приложение на семаглутид в корема, бедрото или в горната част на ръката. Абсолютната бионаличност на семаглутид е 89%.

Разпределение

Средният обем на разпределение на семаглутид след подкожно приложение при пациенти с MASH и F2 или F3 е приблизително 13,7 l. Семаглутид се свързва екстензивно с плазмения албумин (> 99%).

Биотрансформация

Преди да се екскретира, семаглутид екстензивно се метаболизира чрез протеолитично разцепване на пептидната верига и последващо бета-окисление на страничната верига от мастни киселини. Ензимът неутрална ендопептидаза (neutral endopeptidase, NEP) е идентифициран като един от активните ензими, свързани с метаболизма.

Елиминиране

Основните пътища на екскреция на веществата, свързани с метаболизма на семаглутид са чрез урината и изпражненията. Приблизително 3% от абсорбираната доза се екскретира с урината като непроменен семаглутид.

Клирънсът на семаглутид при пациенти с MASH и F2 или F3 е приблизително 0,05 l/h. С полуживот на елиминиране приблизително 1 седмица, семаглутид остава в кръвообращението около 7 седмици след последната доза 2,4 mg.

Специални популации

Старческа възраст

Възрастта не оказва влияние върху фармакокинетиката на семаглутид, въз основа на данни от фаза 2 и фаза 3 изпитвания, включващи пациенти на възраст 18 – 80 години.

Пол, раса и етническа принадлежност

Полът (494 жени, 326 мъже), расата (бели и други (641 пациенти), от азиатски произход (179 пациенти)) и етническата принадлежност (от испански или латиноамерикански произход (137 пациенти), които не са от испански или латиноамерикански произход (683 пациенти)) не оказват влияние върху фармакокинетиката на семаглутид въз основа на данни от фаза 2 и фаза 3 изпитвания.

Телесно тегло

Телесното тегло оказва влияние върху експозицията на семаглутид. По-високото телесно тегло е свързано с по-малка експозиция; разлика в телесното тегло от 20% между отделни хора води до приблизително 19% разлика в експозицията. Седмичната доза семаглутид 2,4 mg осигурява адекватни системни експозиции в диапазона на телесното тегло 42,7–206 kg.

Бъбречно увреждане

Бъбречното увреждане не оказва клинично значимо влияние върху фармакокинетиката на семаглутид. Това е установено с единична доза семаглутид 0,5 mg при пациенти с различна степен на бъбречно увреждане (лека, умерена, тежка или пациенти на диализа) в сравнение с участници с нормална бъбречна функция. Това е установено също и при пациенти с MASH и лека до умерена степен на бъбречно увреждане въз основа на данни от фаза 2 и фаза 3 изпитвания.

Чернодробно увреждане

Чернодробното увреждане не оказва никакво влияние върху експозицията на семаглутид. Фармакокинетиката на семаглутид е оценена в проучване с единична доза семаглутид 0,5 mg при пациенти с различна степен на чернодробно увреждане (лека (клас А по Child-Pugh), умерена (клас В по Child-Pugh), тежка (клас С по Child-Pugh)) в сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция.

Чернодробна фиброза

Степента на чернодробна фиброза (F1 до F4c) не оказва никакво влияние върху експозицията на семаглутид въз основа на данни от фаза 2 и фаза 3 изпитвания.

Статус на диабета

Диабет тип 2 не оказва никакво влияние върху експозицията на семаглутид въз основа на данни от фаза 2 и фаза 3 изпитвания.

Имуногенност

Развитие на антисемаглутид антитела при лечение със семаглутид настъпва рядко (вж. точка 4.8) и отговорът изглежда не повлиява фармакокинетиката на семаглутид.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на семаглутид при деца и юноши с MASH на възраст под 18 години не са проучвани.

Фармакокинетичните свойства на семаглутид са оценени в клинично изпитване при юноши със затлъстяване или наднормено тегло и при наличие на поне едно, свързано с теглото съпътстващо заболяване, на възраст 12 до < 18 години (124 пациенти, телесно тегло 61,6 - 211,9 kg). Експозицията на семаглутид при юноши е подобна на тази при възрастни със затлъстяване или наднормено тегло.

5.3 Предклинични данни за безопасност

Предклиничните данни не показват особен риск за хора на базата на конвенционалните фармакологични проучвания за безопасност, проучвания за токсичност при многократно прилагане или генотоксичност.

Нелеталните тиреоидни С-клетъчни тумори, наблюдавани при гризачи, са ефект на класа на GLP-1 рецепторните агонисти. В 2-годишни проучвания за канцерогенност при плъхове и мишки семаглутид причинява тиреоидни С-клетъчни тумори при клинично значими експозиции. Не са наблюдавани други тумори, свързани с лечението. С-клетъчните тумори при гризачи се причиняват по негенотоксичен, специфичен, медиран от GLP-1 рецептора механизъм, към който гризачите са особено чувствителни. Смята се, че значимостта при хора е малка, но не може да се изключи напълно.

В проучвания за фертилитета при плъхове семаглутид не влияе върху способността за размножаване или фертилитета на мъжките индивиди. При женски плъхове са наблюдавани удължаване на естралния цикъл и слабо намаляване на жълтото тяло (овулации) при дози, свързани с намаляване на телесното тегло на майката.

В проучвания за ембриофетално развитие при плъхове семаглутид причинява ембриотоксичност при експозиции под клинично значимите. Семаглутид води до значително намаляване на телесното тегло на майката, както и на преживяемостта и растежа на ембрионите. При фетуси се наблюдават големи скелетни и висцерални малформации, включително ефекти върху дългите кости, ребрата, прешлените, опашката, кръвоносните съдове и мозъчните вентрикули. Механистичните оценки показват, че ембриотоксичността включва медирано от GLP-1 рецептора нарушаване на снабдяването на ембриона с хранителни вещества през жълтъчната торбичка на плъха. Поради различията в анатомията и функцията на жълтъчната торбичка при отделните видове, както и поради недостатъчната експресия на GLP-1 рецептора в жълтъчната торбичка на нечовекоподобни примати, се счита, че няма голяма вероятност този механизъм да има значение при хората. Въпреки това, не може да бъде изключен пряк ефект на семаглутид върху фетуса.

В проучвания за токсичност върху развитието при зайци и дългоопашати макаци се наблюдават по-честа загуба на плода и слабо повишена честота на фетални аномалии при клинично значими експозиции. Находките съответстват на значителното намаляване на телесното тегло

на майката с до 16%. Не е известно дали тези ефекти са свързани с понижената консумация на храна от майката като пряк ефект от GLP-1.

Постнаталният растеж и развитие са оценени при дългопашати макаци. Новородените са малко по-малки при раждане, но това се компенсира в периода на лактация.

При ювенилни плъхове семаглутид забавя половото съзряване, както при мъжките, така и при женските индивиди. Това забавяне няма влияние както върху фертилитета и репродуктивната способност при двата пола, така и върху способността за запазване на бременността при женските.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев фосфат дихидрат
Пропиленгликол
Фенол
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

Преди употреба: 3 години.
След първата употреба: 6 седмици. Да се съхранява под 30 °С или в хладилник (2 °С до 8 °С).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °С – 8 °С). Да се съхранява далеч от охлаждащия елемент.
Да не се замразява.

Когато не се използва, писалката да се съхранява с поставена капачка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след първата употреба на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклен патрон с обем 1,5 ml или 3 ml (стъкло тип I), затворен в единия край с гумена запушалка (хлоробутил), а в другия край с алуминиева капачка с вложен ламиниран гумен диск (бромобутил/полиизопрен). Патронът е поставен в предварително напълнена писалка за еднократна употреба, направена от полипропилен, полиоксиметилен, поликарбонат и акрилонитрил бутадиен стирен.

Опаковка с 1 предварително напълнена писалка и 4 игли за еднократна употреба NovoFine Plus.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Kayshild не трябва да се използва, ако разтворът не изглежда бистър и безцветен.
Писалката не трябва да се използва, ако е била замразявана.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Писалката е за многократна употреба. Тя съдържа четири (4) дози. След инжектиране на 4-те дози все още може да има останал разтвор в писалката, въпреки че е приложен правилно. Останалият разтвор е недостатъчен за доза и писалката трябва да се изхвърли.

Пациентите трябва да бъдат посъветвани да изхвърлят инжекционната игла след всяка инжекция съгласно местните изисквания и да съхраняват писалката Kayshild без прикрепена инжекционна игла. Това може да предотврати запушване на иглите, замърсяване, инфекция, изтичане на разтвор и неточно дозиране.

Писалката е предназначена за употреба само от едно лице.

Kayshild може да се прилага с игли 30G, 31G и 32G за еднократна употреба с дължина до 8 mm.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2019/001
EU/1/26/2019/002
EU/1/26/2019/003
EU/1/26/2019/004
EU/1/26/2019/005

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване:

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

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

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

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

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
28000 Chartres
Франция

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в член 9 от Регламент (ЕО) № 507/2006 и в съответствие с тях, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подава ПАДБ на всеки 6 месеца.

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в член 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да подаде първия ПАДБ за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешение за употреба под условие и съгласно чл. 14-а от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
Проучване за ефикасност след разрешаване за употреба (PAES): NN9931-4553 (ESSENCE) За да се потвърди ефикасността и безопасността на семаглутид при възрастни с нециротичен метаболитно асоцииран стеатохепатит (MASH) с умерена до напреднала чернодробна фиброза (стадии на фиброза F2 до F3), ПРУ трябва да представи окончателните резултати от NN9931-4553 (ESSENCE), фаза III, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване.	31 декември 2029

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kayshild 0,25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
семаглутид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1 mg семаглутид в 1,5 ml (0,68 mg/ml)

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат дихидрат, пропиленгликол, фенол, хлороводородна киселина/натриев хидроксид (за корекция на рН), вода за инжекции. **За повече информация вижте листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор

FlexTouch

1 писалка и 4 игли за еднократна употреба (1 писалка = 4 дози)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

подкожно приложение
веднъж седмично

Преди употреба прочетете листовката.

Използвайте Kayshild веднъж седмично.

Запишете избрания от Вас ден от седмицата за инжектиране

Инжектирайте седмичната си доза на посочените по-долу дати:

Отворете тук

Повдигнете тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не съхранявайте писалката с поставена игла.
Предназначен само за индивидуална употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
След първата употреба на писалката, да се съхранява под 30 °С или в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.
Изхвърлете писалката 6 седмици след първата употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2019/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Кайшилд 0,25 мг

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kayshild 0,25 mg инжекция
FlexTouch
семаглутид
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

подкожно приложение
веднъж седмично

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1,5 ml
(4 дози)

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kayshild 0,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
семаглутид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 2 mg семаглутид в 3 ml (0,68 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат дихидрат, пропиленгликол, фенол, хлороводородна киселина/натриев хидроксид (за корекция на pH), вода за инжекции. **За повече информация вижте листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор

FlexTouch

1 писалка и 4 игли за еднократна употреба (1 писалка = 4 дози)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

подкожно приложение

веднъж седмично

Преди употреба прочетете листовката.

Използвайте Kayshild веднъж седмично.

Запишете избрания от Вас ден от седмицата за инжектиране

Инжектирах седмичната си доза на посочените по-долу дати:

Отворете тук

Повдигнете тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не съхранявайте писалката с поставена игла.
Предназначен само за индивидуална употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
След първата употреба на писалката, да се съхранява под 30 °С или в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.
Изхвърлете писалката 6 седмици след първата употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2019/002

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Кайшилд 0,5 мг

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kayshild 0,5 mg инжекция
FlexTouch
семаглутид
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

подкожно приложение
веднъж седмично

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml
(4 дози)

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kayshild 1 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
семаглутид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 4 mg семаглутид в 3 ml (1,34 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат дихидрат, пропиленгликол, фенол, хлороводородна киселина/натриев хидроксид (за корекция на рН), вода за инжекции. За повече информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор

FlexTouch

1 писалка и 4 игли за еднократна употреба (1 писалка = 4 дози)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

подкожно приложение

веднъж седмично

Преди употреба прочетете листовката.

Използвайте Kayshild веднъж седмично.

Запишете избрания от Вас ден от седмицата за инжектиране

Инжектирайте седмичната си доза на посочените по-долу дати:

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
----------------------	----------------------	----------------------	----------------------

Отворете тук

Повдигнете тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не съхранявайте писалката с поставена игла.
Предназначен само за индивидуална употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
След първата употреба на писалката, да се съхранява под 30 °С или в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.
Изхвърлете писалката 6 седмици след първата употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2019/003

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Кайшилд 1 мг

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kayshild 1 mg инжекция
FlexTouch
семаглутид
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

подкожно приложение
веднъж седмично

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml
(4 дози)

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kayshild 1,7 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
семаглутид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 6,8 mg семаглутид в 3 ml (2,27 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат дихидрат, пропиленгликол, фенол, хлороводородна киселина/натриев хидроксид (за корекция на рН), вода за инжекции. **За повече информация вижте листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор

FlexTouch

1 писалка и 4 игли за еднократна употреба (1 писалка = 4 дози)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

подкожно приложение

веднъж седмично

Преди употреба прочетете листовката.

Използвайте Kayshild веднъж седмично.

Запишете избрания от Вас ден от седмицата за инжектиране

Инжектирайте седмичната си доза на посочените по-долу дати:

Отворете тук

Повдигнете тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не съхранявайте писалката с поставена игла.
Предназначен само за индивидуална употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
След първата употреба на писалката, да се съхранява под 30 °С или в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.
Изхвърлете писалката 6 седмици след първата употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2019/004

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Кайшилд 1,7 мг

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kayshild 1,7 mg инжекция
FlexTouch
семаглутид
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

подкожно приложение
веднъж седмично

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml
(4 дози)

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Kayshild 2,4 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
семаглутид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 9,6 mg семаглутид в 3 ml (3,2 mg/ml).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: динатриев фосфат дихидрат, пропиленгликол, фенол, хлороводородна киселина/натриев хидроксид (за корекция на рН), вода за инжекции. **За повече информация вижте листовката.**

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

инжекционен разтвор

FlexTouch

1 писалка и 4 игли за еднократна употреба (1 писалка = 4 дози)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

подкожно приложение

веднъж седмично

Преди употреба прочетете листовката.

Използвайте Kayshild веднъж седмично.

Запишете избрания от Вас ден от седмицата за инжектиране

Инжектирах седмичната си доза на посочените по-долу дати:

Отворете тук

Повдигнете тук

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Не съхранявайте писалката с поставена игла.
Предназначен само за индивидуална употреба.

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник. Да не се замразява.
След първата употреба на писалката, да се съхранява под 30 °С или в хладилник. Да не се замразява.
Съхранявайте писалката с поставена капачка, за да се предпази от светлина.
Изхвърлете писалката 6 седмици след първата употреба.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/26/2019/005

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Кайшилд 2,4 мг

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ПРЕДВАРИТЕЛНО НАПЪЛНЕНАТА ПИСАЛКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ

Kayshild 2,4 mg инжекция
FlexTouch
семаглутид
s.c.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

подкожно приложение
веднъж седмично

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

3 ml
(4 дози)

6. ДРУГО

Novo Nordisk A/S

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Kayshild 0,25 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Kayshild 0,5 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Kayshild 1 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Kayshild 1,7 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
Kayshild 2,4 mg инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка
семаглутид (semaglutide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос, като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Kayshild и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Kayshild
3. Как да използвате Kayshild
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Kayshild
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Kayshild и за какво се използва

Какво представлява Kayshild

Kayshild е лекарство, което съдържа активното вещество семаглутид. Използва се в комбинация с диета и физически упражнения за лечение при възрастни със стеатохепатит, свързан с метаболитна дисфункция (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH). Използва се при възрастни с умерена до напреднала степен на чернодробна фиброза (заместване на чернодробна тъкан със съединителна („ръбцова“ тъкан)) без цироза (тежко състояние с необратимо разрастване на съединителна тъкан). MASH е заболяване, при което мазнини се натрупват в черния дроб, което може да предизвика възпаление, увреждане на черния дроб и образуване на съединителна тъкан.

Активното вещество в Kayshild, семаглутид, е подобно на естествения хормон, наречен глюкагон-подобен пептид-1 (GLP-1). В черния дроб той намалява увреждането на черния дроб и ефектът вероятно се дължи на подобрение в метаболитни фактори, като загуба на тегло, подобрени нива на кръвната захар и липидите и намаляване на възпалението.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Kayshild

Не използвайте Kayshild

- ако сте алергични към семаглутид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, преди да използвате Kayshild.

Употребата на Kayshild не се препоръчва, ако:

- имате диабет тип 1,
- имате силно намалена бъбречна функция,
- имате умерено или силно намалена чернодробна функция и MASH,
- имате тежка степен на сърдечна недостатъчност,
- имате заболяване на очите, свързано с диабета (ретинопатия).

Има малък опит с Kayshild при пациенти:

- на 75 и повече години,
- с умерено или силно намалена чернодробна функция,
- с възпалително заболяване на червата,
- с MASH и индекс на телесна маса (ИТМ) под 25 kg/m² (или ИТМ под 23 kg/m² при хора от азиатски произход).

Моля, консултирайте се с Вашия лекар, ако някое от горните твърдения се отнася за Вас.

Ако знаете, че Ви предстои операция, при която ще бъдете под анестезия (ще сте в спящо състояние), трябва да кажете на Вашия лекар, че сте на лечение с Kayshild.

- **Дехидратация**

По време на лечението с Kayshild може да имате гадене, повръщане или диария. Тези нежелани реакции могат да причинят дехидратация (загуба на течности). Важно е да пиете достатъчно количество течности, за да предотвратите дехидратация. Това е особено важно, ако имате проблеми с бъбреците. Говорете с Вашия лекар, ако имате някакви въпроси или притеснения.

- **Възпаление на панкреаса**

Ако имате силна и продължителна болка в областта на стомаха (вижте точка 4), незабавно потърсете лекар, тъй като тя може да е признак на възпаление на панкреаса (остър панкреатит).

- **Хора с диабет тип 2**

Kayshild не може да се използва като заместител на инсулин. Не използвайте Kayshild в комбинация с други лекарства, които съдържат GLP-1 рецепторни агонисти (като лираглутид, дулаглутид, екзенатид или ликсизенатид).

- **Ниска кръвна захар (хипогликемия)**

Комбинирането на сулфонилурейни производни или инсулин с Kayshild може да увеличи риска от понижаване на нивата на кръвната захар (хипогликемия). Моля, вижте точка 4 относно предупредителните признаци за ниски нива на кръвната захар. Вашият лекар може да Ви назначи изследване на нивата на кръвната Ви захар. Това ще помогне на Вашия лекар да определи дали дозата на сулфонилурейното производно или инсулина трябва да се промени, за да се понижи рискът от ниска кръвна захар.

- **Заболяване на очите вследствие на диабет (ретинопатия)**

Ако имате заболяване на очите вследствие на диабета и използвате инсулин, това лекарство може да доведе до влошаване на Вашето зрение и може да се наложи лечение. Бързото подобряване на контрола на кръвната захар може да доведе до временно

влошаване на заболяването на очите вследствие на диабет. Ако имате заболяване на очите вследствие на диабет и имате проблеми с очите, докато приемате това лекарство, говорете с Вашия лекар.

- **Внезапни промени в зрението Ви**

Ако забележите внезапна загуба на зрение или бързо влошаване на зрението по време на лечението с това лекарство, незабавно се свържете с Вашия лекар за съвет. Това може да се дължи на много рядко срещаща се нежелана реакция, наречена неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН) (вижте точка 4: „Сериозни нежелани реакции“). Вашият лекар може да Ви насочи за очен преглед и може да се наложи да спрете лечението с това лекарство.

- **Пациенти със забавено изпразване на стомаха (гастропареза)**

Ако имате бавно (забавено) изпразване на стомаха (наречено гастропареза), употребата на Kayshild може да доведе до сериозни или тежки стомашно-чревни нежелани събития. Говорете с Вашия лекар, преди да използвате Kayshild.

Деца и юноши

Безопасността и ефикасността на Kayshild при деца и юноши под 18-годишна възраст не са проучени и не се препоръчва употребата на Kayshild в тази популация.

Други лекарства и Kayshild

Трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако използвате, наскоро сте използвали или е възможно да използвате други лекарства.

По-специално трябва да кажете на Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако използвате лекарства, съдържащи следните:

- Варфарин или други подобни лекарства, приемани през устата, за намаляване на съсирването на кръвта (перорални антикоагуланти). Когато започнете лечение, напр. с варфарин или подобни лекарства, може да се наложи често изследване на кръвта, за да се определи способността на кръвта Ви да се съсирва.

Бременност и кърмене

Това лекарство не трябва да се използва по време на бременност, защото не е известно дали може да засегне плода. Затова е препоръчително да използвате контрацепция, докато използвате това лекарство. Ако желаете да забременеете, трябва да спрете употребата на това лекарство поне два месеца предварително. Ако забременеете или сте бременна, смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, когато използвате това лекарство, говорете незабавно с Вашия лекар, тъй като лечението Ви ще трябва да бъде спряно.

Не използвайте това лекарство, ако кърмите, тъй като не е известно дали то преминава в кърмата.

Шофиране и работа с машини

Малко вероятно е Kayshild да повлияе върху способността Ви за шофиране и работа с машини. Някои пациенти могат да се почувстват замаяни, когато приемат Kayshild, главно през първите 4 месеца от лечението (вижте точка 4). Ако чувствате замаяване, бъдете изключително внимателни по време на шофиране или работа с машини. Ако Ви е необходима допълнителна информация, говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Хора с диабет тип 2

Ако използвате това лекарство в комбинация със сулфонилурейни производни или инсулин, кръвната Ви захар може да стане много ниска (хипогликемия), което да отслаби способността Ви да се концентрирате. Избягвайте шофирането или работата с машини, ако получите някакви признаци на ниска кръвна захар. Вижте точка 2, „Предупреждения и предпазни мерки“ за информацията относно повишения риск от спад на нивото на кръвната захар, както и точка 4 за предупредителните признаци на ниска кръвна захар. Говорете с лекаря си за допълнителна информация.

Kayshild съдържа натрий

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как да използвате Kayshild

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

Колко да използвате

Препоръчителната доза е 2,4 mg веднъж седмично.

Вашето лечение ще започне с ниска доза, която постепенно ще се повишава в продължение на 16 седмици на лечение.

- Когато започнете да използвате Kayshild за първи път, началната доза е 0,25 mg веднъж седмично.
- Вашият лекар ще Ви инструктира постепенно да повишавате дозата си на всеки 4 седмици, докато достигнете препоръчителната доза 2,4 mg веднъж седмично.
- След като достигнете препоръчителната доза 2,4 mg, не повишавайте повече тази доза.
- Ако много трудно понасяте гаденето или повръщането, говорете с Вашия лекар за отлагане на повишаването на дозата или за намаляване до предишната доза до подобряване на симптомите.

Обичайно ще Ви бъде казано да следвате таблицата по-долу.

Повишаване на дозата	Седмична доза
Седмица 1 – 4	0,25 mg
Седмица 5 – 8	0,5 mg
Седмица 9 – 12	1 mg
Седмица 13 – 16	1,7 mg
От седмица 17	2,4 mg

Вашият лекар ще оценява редовно лечението Ви.

Как се прилага Kayshild

Kayshild се прилага чрез инжекция под кожата (подкожно инжектиране). Не инжектирайте във вена или мускул.

- Най-подходящите места за инжектиране са предната страна на горната част на ръката, горната част на краката или областта на корема.
- Преди да използвате писалката за първи път, Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра ще Ви покаже как да я използвате.

Подробни указания за това как да използвате писалката са дадени от другата страна на тази листовка.

Хора с диабет тип 2

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате диабет тип 2. Вашият лекар може да коригира дозата на лекарствата Ви за диабет, за да предотврати кръвната Ви захар да не спадне твърде ниско.

Кога да използвате Kayshild

- Трябва да използвате това лекарство веднъж седмично и по възможност в един и същ ден всяка седмица.
- Може да си направите инжекция по всяко време на деня, независимо от храненията.

При необходимост можете да промените деня на ежеседмичното инжектиране на това лекарство, стига да са изминали поне 3 дни след последното му инжектиране. След избирането на нов ден за прилагане, продължете да инжектирате веднъж седмично.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Kayshild

Веднага информирайте Вашия лекар. Възможно е да получите нежелани реакции като гадене, повръщане или диария, които може да причинят дехидратация (загуба на течности).

Ако сте пропуснали да използвате Kayshild

Ако сте пропуснали да инжектирате доза и:

- са изминали 5 или по-малко дни след момента, в който е трябвало да използвате Kayshild, инжектирайте го веднага щом си спомните. След това инжектирайте следващата си доза, както обикновено в планирания ден.
- са изминали повече от 5 дни след момента, в който е трябвало да използвате Kayshild, прескочете пропуснатата доза. След това инжектирайте следващата си доза, както обикновено, в следващия планиран ден.

Не използвайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели употребата на Kayshild

Не спирайте употребата на това лекарство, без да сте информирали Вашия лекар.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Сериозни нежелани реакции

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- Усложнения на заболяването на очите вследствие на диабета (диабетна ретинопатия). Ако имате диабет, трябва да информирате Вашия лекар при наличие на проблеми с очите по време на лечението с това лекарство, като например ако имате промени в зрението.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Възпаление на панкреаса (остър панкреатит). Признаците на възпаление на панкреаса може да включват тежка и продължителна болка в областта на стомаха, болката може да се премести към гърба Ви. Трябва да отидете на лекар незабавно, ако получите такива симптоми.

Редки (могат да засегнат до 1 на 1 000 души)

- Тежки алергични реакции (анафилактични реакции, ангиоедем). Трябва незабавно да потърсите медицинска помощ и веднага да информирате Вашия лекар, ако получите симптоми като затруднено дишане, подуване, замайване, учестен пулс, изпотяване и

загуба на съзнание или бързо подуване под кожата в области като лицето, гърлото, ръцете и краката, което може да е животозастрашаващо, ако подуването на гърлото блокира дихателните пътища.

Много редки (могат да засегнат до 1 на 10 000 души)

- Заболяване на окото, наречено неартериитна предна исхемична оптична невропатия (НПИОН), което може да причини загуба на зрението на едното Ви око, без да има болка. Трябва незабавно да се свържете с Вашия лекар, ако забележите внезапно или постепенно влошаване на зрението (вижте точка 2: „Внезапни промени в зрението Ви“).

С неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата)

- Запушване на червата. Тежка форма на запек с допълнителни симптоми като стомашна болка, подуване на корема, повръщане и т.н.

Други нежелани реакции

Много чести (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- главоболие
- гадене
- повръщане
- диария
- запек
- стомашна болка
- чувство на слабост или умора

– те се наблюдават главно по време на повишаването на дозата и обикновено изчезват с течение на времето.

Чести (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- замайване
- разстроен стомах или лошо храносмилане
- оригване
- газове
- подуване на стомаха
- възпаление на стомаха (гастрит) - признаците включват болка в стомаха, гадене или повръщане
- рефлукс или киселини - нарича се още гастроезофагеална рефлуксна болест
- камъни в жлъчката
- косопад
- реакции на мястото на инжектиране
- промяна в усещането на кожата
- забавяне в изпразването на стомаха
- повишение на панкреатичните ензими (като липаза) в кръвните изследвания
- възпаление на стомаха и червата (гастроентерит)
- ниско кръвно налягане
- промяна във вкуса на храната или напитките
- ниска кръвна захар (хипогликемия) при пациенти с диабет тип 2.

Предупредителните признаци за ниска кръвна захар могат да се появят внезапно. Те могат да включват: студена пот, хладна бледа кожа, главоболие, ускорен пулс, гадене или силен глад, промени в зрението, сънливост или слабост; нервност, тревожност или обърканост, затруднена концентрация или треперене.

Вашият лекар ще Ви каже как да лекувате ниската кръвна захар и какво да направите, ако забележите тези предупредителни признаци.

Вероятността да спадне нивото на кръвната захар е по-голяма, ако приемате сулфониурейни производни или инсулин. Вашият лекар може да намали дозата на тези лекарства, преди да започнете да използвате това лекарство.

Нечести (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- ускорен пулс
- повишение на панкреатичните ензими (като амилаза) в кръвните изследвания
- виене на свят или замайване при изправяне или съдане от легнало положение поради рязко понижаване на кръвното налягане

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#).

Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Kayshild

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху писалката и картонената опаковка след „Годен до:/EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Преди отваряне

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C). Да не се замразява. Да се съхранява далеч от охлаждащия елемент.

По време на употреба

- Може да използвате писалката 6 седмици, ако се съхранява при температура под 30 °C или в хладилник (2 °C – 8 °C) далеч от охлаждащия елемент. Не замразявайте Kayshild и не го използвайте, ако е бил замразяван.
- Когато не използвате писалката, не сваляйте капачката на писалката, за да се предпази от светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че разтворът не е бистър и безцветен.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Kayshild

- Активното вещество е семаглутид.

Kayshild 0,25 mg инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 1 mg семаглутид в 1,5 ml (0,68 mg/ml)

Kayshild 0,5 mg инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 2 mg семаглутид в 3 ml (0,68 mg/ml).

Kayshild 1 mg инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 4 mg семаглутид в 3 ml (1,34 mg/ml).

Kayshild 1,7 mg инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 6,8 mg семаглутид в 3 ml (2,27 mg/ml).

Kayshild 2,4 mg инжекционен разтвор

Всяка предварително напълнена писалка съдържа 9,6 mg семаглутид в 3 ml (3,2 mg/ml).

- Другите съставки са динатриев фосфат дихидрат, пропиленгликол, фенол, хлороводородна киселина/натриев хидроксид (за корекция на рН), вода за инжекции. Вижте също точка 2 „Kayshild съдържа натрий“ за информацията относно натрий.

Как изглежда Kayshild и какво съдържа опаковката

Kayshild е бистър и безцветен инжекционен разтвор в предварително напълнена писалка.

Всяка предварително напълнена писалка съдържа четири (4) дози. След инжектиране на 4-те дози все още може да има останал разтвор в писалката, въпреки че е приложен правилно. Останалият разтвор е недостатъчен за доза и писалката трябва да се изхвърли.

Вид на опаковката: 1 предварително напълнена писалка и 4 игли за еднократна употреба NovoFine Plus.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

Novo Nordisk Production SAS
45, Avenue d'Orléans
28000 Chartres
Франция

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <https://www.ema.europa.eu>.

Указания за употреба на Kayshild

Преди да започнете да използвате Вашата писалка Kayshild веднъж седмично, **винаги четете тези указания внимателно** и говорете с Вашия лекар, медицинска сестра или фармацевт за това как да инжектирате Kayshild правилно.

Kayshild е писалка с възможност за избор на доза, която **съдържа четири от предписаните Ви дози Kayshild, което съответства на употреба четири пъти веднъж седмично.**

Моля, използвайте таблицата от вътрешната страна на капака на картонената опаковка, за да следите колко инжекции сте поставили и колко дози остават в писалката Ви.

Kayshild се предлага като пет различни вида писалки, всяка съдържа една от следните предписани дози семаглутид:

0,25 mg

0,5 mg

1 mg

1,7 mg

2,4 mg

Винаги започвайте с проверка на етикета на Вашата писалка, за да се уверите, че тя съдържа предписаната Ви доза Kayshild.

Вашата писалка е предназначена за употреба с игли 30G, 31G и 32G за еднократна употреба с дължина до 8 mm.

Опаковката съдържа:

- Писалка Kayshild
- 4 игли NovoFine Plus
- Листовка

Писалка Kayshild (пример)

Моля, обърнете внимание: Вашата писалка може да се различава по размер и етикетът на Вашата писалка може да се различава по цвят от примера, показан на картинките. Тези указания важат за всички писалки Kayshild.



Игла NovoFine Plus (пример)

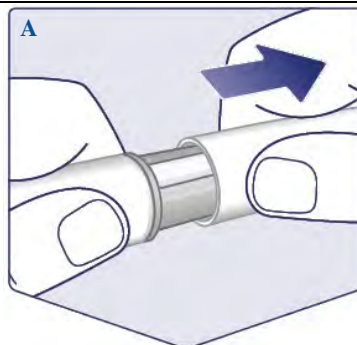


1. Подгответе писалката си с нова игла

Проверете името и дозата на Вашата писалка, за да се уверите, че тя съдържа предписаната Ви доза Kayshild.

Издърпайте капачката на писалката.

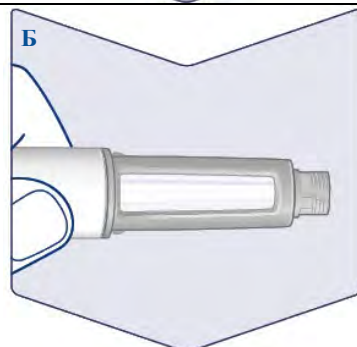
(Вижте фигура А).



Проверете дали разтворът в писалката Ви е бистър и безцветен.

Погледнете през прозорчето на писалката. Ако Kayshild изглежда мътен или оцветен, не използвайте писалката.

(Вижте фигура Б).

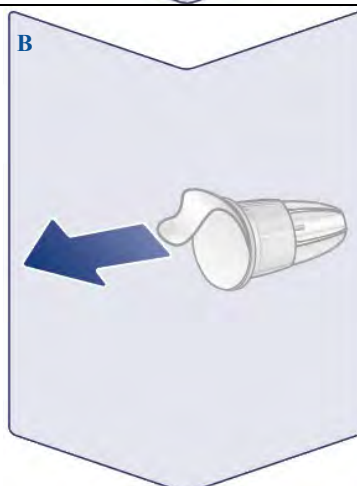


Винаги използвайте нова игла за всяка инжекция.

Вземете игла, когато сте готови да си поставите инжекция. Проверете хартиения етикет и външната капачка на иглата за повреди. Ако забележите някаква повреда, това може да повлияе на стерилността. Изхвърлете я и използвайте нова игла.

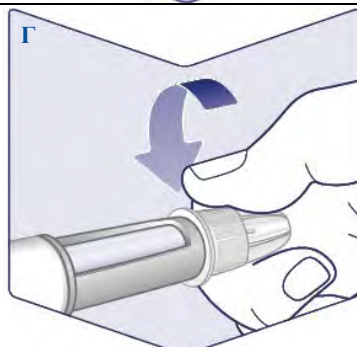
Отстранете хартиения етикет.

(Вижте фигура В).



Натиснете иглата право върху писалката. Завъртете, докато се закрепി здраво.

(Вижте фигура Г).



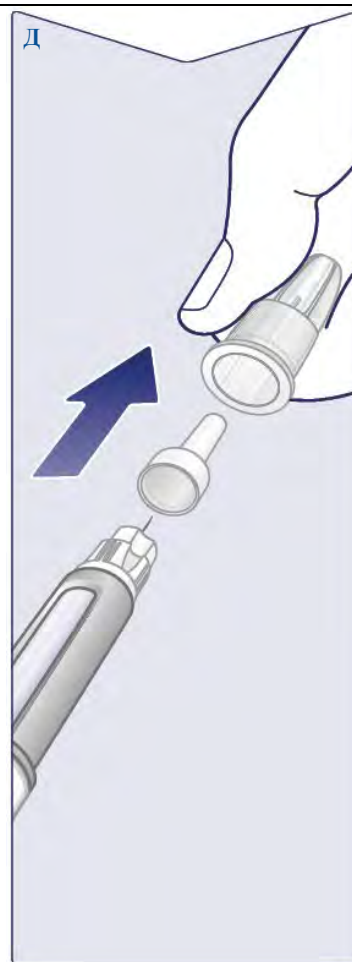
Иглата е покрита с две капачки. Трябва да свалите и двете капачки. Ако забравите да свалите и двете капачки, няма да си инжектирате дозата Kayshild.

Издърпайте външната капачка на иглата и я запазете за по-късно. Тя ще Ви е необходима, за да отстраните безопасно иглата от писалката след инжекцията.

Издърпайте вътрешната капачка на иглата и я изхвърлете. На върха на иглата може да се появи капка Kayshild. Въпреки това трябва да проверите изтичането на Kayshild, ако използвате нова писалка за първи път. Вижте **„Проверете изтичането при всяка нова писалка“**.

Никога не използвайте изкривена или повредена игла. За повече информация относно работата с иглата вижте **„Относно Вашите игли“** под тези указания.

(Вижте фигура Д).



Проверете изтичането при всяка нова писалка

Ако Вашата писалка Kayshild вече е в употреба, отидете на точка **„2. Задайте дозата си“**.

Проверявайте изтичането на Kayshild само преди **първата Ви инжекция с всяка нова писалка**.

Завъртете селектора на дозата, докато видите символа за проверка на изтичането (■ ■ ▲).

(Вижте фигура Е).



Уверете се, че символът за проверка на изтичането е изравнен с показалеца за дозата.

(Вижте фигура Ж).



Проверете изтичането

Дръжте писалката с иглата, насочена нагоре.

Натиснете и задръжте дозовия бутон, докато броячът на дозата се върне до **0**.

0 трябва да се изравни с показалеца на дозата.

На върха на иглата трябва да се появи капка Kayshild. Тази капка показва, че писалката Ви е готова за употреба.

Ако не се появи капка, проверете изтичането отново. **Това трябва да се прави само два пъти.**

Ако все още няма капка, **сменете иглата и проверете изтичането още веднъж.**

Не използвайте писалката, ако продължава да не се появява капка Kayshild.

(Вижте фигура З).



2. Задайте дозата си

Завъртете селектора на дозата, докато **броячът на дозата спре и покаже предписаната Ви доза.**

(Вижте фигура И).



Пунктираната линия (I) в брояча на дозата ще Ви насочи към Вашата доза.

Селекторът на дозата щраква различно, когато се завърти напред, назад или ако подмине дозата Ви. Ще чувате „щракване“ всеки път, когато завъртате селектора на дозата. Не задавайте дозата с отброяване на щракванията, които чувате.

(Вижте фигура Й).



Когато предписаната Ви доза се изравни с показалеца на дозата, Вие сте избрали дозата си. На тази картинка е

показана дозата **0,25 mg** като пример.

Ако броячът на дозата спре, преди да достигнете предписаната Ви доза, вижте точка „**Имате ли достатъчно Kayshild?**“ под тези указания.

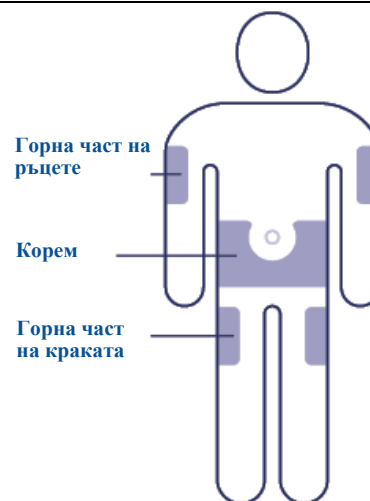
(Вижте фигура К).



Изберете мястото за инжектиране

Изберете горната част на ръцете, горната част на краката или областта на корема (на разстояние 5 cm от пъпа).

Всяка седмица може да инжектирате в една и съща област на тялото, но се уверете, че не е в същата точка, използвана последния път.

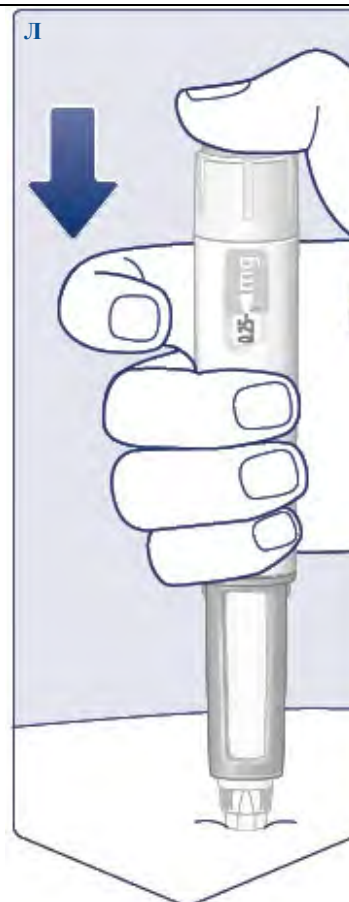


3. Инжектирайте Вашата доза

Въведете иглата в кожата си.

Уверете се, че можете да виждате брояча на дозата. Не го покривайте с пръстите си. Това може да прекъсне инжектирането.

(Вижте фигура Л).




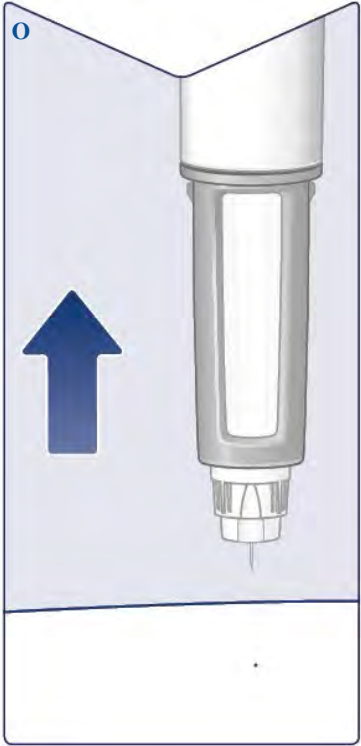
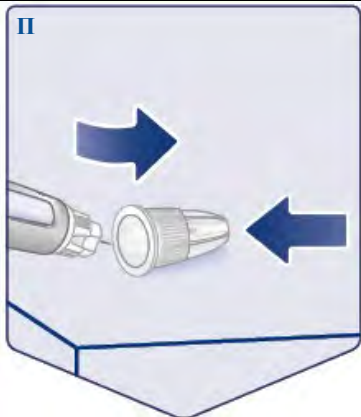
Натиснете и задръжте дозовия бутон, докато броячът на дозата покаже -0-.

(Вижте фигура М).

Продължавайте да натискате дозовия бутон, докато иглата е в кожата Ви, и бавно бройте до 6. Цифрата -0- трябва да се изравни с показалеца на дозата. Може да чуете или почувствате щракване, когато броячът на дозата се върне на -0-.

(Вижте фигура Н).



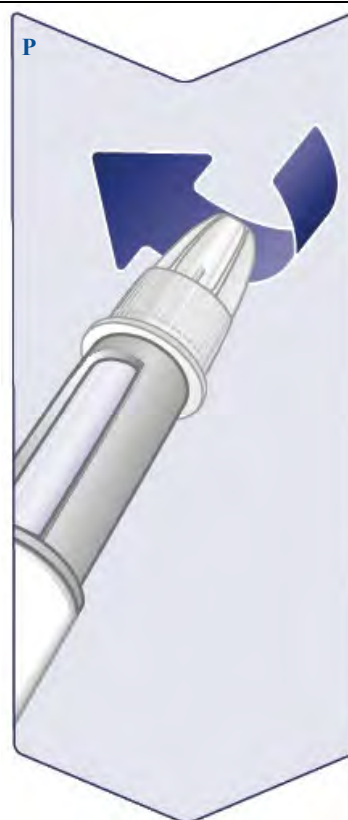
	<p>Н</p> <p>Бройте бавно 1-2-3-4-5-6</p> 
<p>Отстранете иглата от кожата си. Ако иглата се отстрани по-рано, част от Kayshild може да изтече от върха на иглата и цялата доза няма да бъде инжектирана. Ако на мястото на инжектиране се появи кръв, натиснете леко върху тази област, за да спрете кървенето.</p> <p>След инжектиране може да видите капка Kayshild на върха на иглата. Това е нормално и не се отразява на дозата.</p> <p>(Вижте фигура О).</p>	<p>О</p> 
<p>4. След като сте поставили инжекцията</p> <p>Върху равна повърхност вкарайте върха на иглата във външната капачка на иглата, без да докосвате иглата или външната капачка на иглата.</p> <p>След като иглата е покрита, внимателно натиснете външната капачка на иглата докрай.</p> <p>(Вижте фигура П).</p>	<p>П</p> 

Развийте иглата и внимателно я изхвърлете според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра, фармацевт или местните власти.

Никога не се опитвайте да поставите вътрешната капачка на иглата обратно върху иглата. Може да се убодете с иглата.

Винаги изхвърляйте иглата веднага след всяка инжекция, за да избегнете запушване на игли, замърсяване, инфекция и неточно дозиране. **Никога не съхранявайте писалката си с прикрепена игла.**

(Вижте фигура Р).




Поставяйте капачката върху писалката след всяка употреба, за да предпазите Kaushild от светлина.

(Вижте фигура С).



Когато писалката се изпразни, изхвърлете я без прикрепена игла според указанията на Вашия лекар, медицинска сестра, фармацевт или местните власти.

Капачката на писалката и празната картонена опаковка могат да се изхвърлят в контейнера за домашни отпадъци.

<p>Относно Вашите игли</p> <p>Как да разберете дали иглата е запушена или повредена</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ако 0 не се появява в брояча на дозата след продължително натискане на дозовия бутон, може да сте използвали запушена или повредена игла. • В този случай не сте получили дозата Kayshild, въпреки че броячът на дозата се е преместил от първоначалната доза, която сте задали. <p>Какво да направите със запушената игла Сменете иглата, както е указано в точка „1. Подгответе писалката си с нова игла“ и отидете на „2. Задайте дозата си“.</p>	
<p>Грижа за Вашата писалка</p> <p>Отнасяйте се внимателно с Вашата писалка. Грубото боравене или неправилната употреба може да доведе до неточно дозиране. Ако това се случи, може да не постигнете предвидения ефект на Kayshild.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Вижте гърба на тази листовка, за да прочетете условията на съхранение на Вашата писалка. • Не инжектирайте Kayshild, ако е бил изложен на пряка слънчева светлина. • Не оставяйте Kayshild да замръзне и никога не инжектирайте Kayshild, ако е бил замразяван. Изхвърлете писалката. • Не изпускайте писалката си и не я удряйте в твърди повърхности. • Не се опитвайте да напълните писалката си отново. След като вече е празна, тя трябва да се изхвърли. • Не се опитвайте да поправяте писалката си или да я разглобявате. • Не излагайте писалката си на прах, мръсотия или течност. • Не мийте, не накисвайте и не смазвайте Вашата писалка. Може да се почиства с кърпа, навлажнена с мек препарат. 	
<p>Имате ли достатъчно Kayshild?</p> <p>Ако броячът на дозата спре, преди да достигне до предписаната Ви доза, това означава, че няма достатъчно Kayshild за една пълна доза. Изхвърлете писалката и използвайте нова писалка Kayshild.</p>	
<p>⚠ Важна информация</p> <ul style="list-style-type: none"> • Инжектирайте само една доза Kayshild веднъж седмично. Ако не използвате Вашия Kayshild, както е предписано, може да не получите предвидения ефект на това лекарство. • Ако използвате повече от едно лекарство, което се инжектира, много е важно да проверите името и дозата върху етикета на писалката си преди употреба. • Не използвайте тази писалка без помощ, ако имате слабо зрение и не можете да спазвате тези указания. Потърсете помощ от лице с добро зрение, което е обучено как да използва писалката Kayshild. • Винаги съхранявайте писалката и иглите на място, недостъпно за други хора, особено за деца. 	

- **Никога не споделяйте** писалката или иглите си с други хора.
- **Иглите са само за еднократна употреба. Никога не използвайте иглите си повторно**, тъй като това може да доведе до запушване на иглите, замърсяване, инфекция и неточно дозиране.
- Обгрижващите лица трябва да **бъдат много внимателни, когато боравят с използвани игли**, за да се избегнат наранявания от случайно убождане с игла и инфекция.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**ЗАКЛЮЧЕНИЯ ОТНОСНО ИЗДАВАНЕТО НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД
УСЛОВИЕ, ПРЕДСТАВЕНО ОТ ЕВРОПЕЙСКАТА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА**

Заклучения, представени от Европейската агенция по лекарствата, относно:

- **Разрешение за употреба под условие**

Предвид заявлението, СНМР е на мнение, че съотношението полза/риск е благоприятно, за да се препоръча издаване на разрешение за употреба под условие, както е обяснено по-подробно в Европейския публичен оценъчен доклад.