

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Kayshild 0,25 mg injekční roztok v předplněném peru
Kayshild 0,5 mg injekční roztok v předplněném peru
Kayshild 1 mg injekční roztok v předplněném peru
Kayshild 1,7 mg injekční roztok v předplněném peru
Kayshild 2,4 mg injekční roztok v předplněném peru

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Kayshild 0,25 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 1 mg semaglutidu* v 1,5 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 0,68 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 0,25 mg.

Kayshild 0,5 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 2 mg semaglutidu* ve 3 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 0,68 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 0,5 mg.

Kayshild 1 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 4 mg semaglutidu* ve 3 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 1,34 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 1 mg.

Kayshild 1,7 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 6,8 mg semaglutidu* ve 3 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 2,27 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 1,7 mg.

Kayshild 2,4 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 9,6 mg semaglutidu* ve 3 ml roztoku. Jeden ml roztoku obsahuje 3,2 mg semaglutidu*. Jedno předplněné pero obsahuje 4 dávky po 2,4 mg.

*Analog lidského glukagonu podobného peptidu-1 (GLP-1) vyrobený technologií rekombinantní DNA v buňkách *Saccharomyces cerevisiae*.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok (injekce) [FlexTouch]

Čirý a bezbarvý izotonický roztok; pH = 7,4.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Kayshild je indikován ve spojení s dietou a fyzickou aktivitou k léčbě dospělých s necirhotickou steatohepatitidou asociovanou s metabolickou dysfunkcí (MASH; *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*) se středně pokročilou až pokročilou jaterní fibrózou (stadium fibrózy F2 až F3).

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Udržovací dávky semaglutidu 2,4 mg jednou týdně je dosaženo, pokud se začne s dávkou 0,25 mg. Aby se snížila pravděpodobnost gastrointestinálních příznaků, má být dávka během 16týdenního období postupně zvyšována na udržovací dávku 2,4 mg podávanou jednou týdně (viz tabulka 1). V případě významných gastrointestinálních symptomů zvažte oddálení zvyšování dávky nebo snížení dávky na předchozí dávku, dokud se příznaky nezlepší. Jakmile se příznaky zlepší, pokuste se dávku znovu zvýšit.

Tabulka 1 Harmonogram zvyšování dávky

Zvyšování dávky	Týdenní dávka
1.–4. týden	0,25 mg
5.–8. týden	0,5 mg
9.–12. týden	1 mg
13.–16. týden	1,7 mg
Udržovací dávka	2,4 mg

Týdenní dávky převyšující 2,4 mg se nedoporučují.

Pacienti s diabetem 2. typu

Při zahájení léčby semaglutidem u pacientů s diabetem 2. typu zvažte snížení dávky souběžně podávaného inzulínu nebo inzulínových sekretagog (např. derivátů sulfonylmočoviny), aby se snížilo riziko hypoglykemie, viz bod 4.4.

Vynechaná dávka

Jestliže dojde k opomenutí dávky, je třeba ji podat co nejdříve, a to do 5 dnů po vynechání dávky. Pokud uplynulo více než 5 dnů, opomenutá dávka přípravku se má vynechat a další dávka se má podat v den, na který byla původně naplánována. V každém případě pak pacienti mohou pokračovat v pravidelném schématu dávkování jednou týdně. Pokud dojde k opomenutí více dávek, je třeba zvážit snížení počáteční dávky při opětovném zahájení.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Z hlediska věku není nutná žádná úprava dávkování. Terapeutické zkušenosti u pacientů ve věku ≥ 75 let jsou omezené.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou poruchou funkce ledvin jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje používat u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), včetně pacientů v terminálním stadiu selhání ledvin (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Porucha funkce jater

U pacientů s lehkou (třída A dle Childa a Pugh) nebo středně těžkou (třída B dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky. Zkušenosti s podáváním semaglutidu pacientům s těžkou (třída C dle Childa a Pugh) poruchou funkce jater jsou omezené. Semaglutid se nedoporučuje začít používat u pacientů s těžkou poruchou funkce jater a u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater se má používat s opatrností (viz body 4.4 a 5.2). U pacientů s MASH a zachovanou funkcí jater je bezpečnostní profil dobře stanoven (viz bod 4.8). Zkušenosti u pacientů s MASH a F4c (třída A dle Childa a Pugh) jsou omezené, avšak s podobnými výsledky bezpečnosti jako ve studiích u pacientů se zachovanou funkcí jater. Nejsou žádné zkušenosti u pacientů s MASH a se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Kayshild u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Subkutánní podání.

Přípravek Kayshild se podává jednou týdně v kteroukoli denní dobu, s jídlem nebo bez jídla.

Přípravek Kayshild se aplikuje subkutánní injekcí do břicha, stehna nebo nadloktí. Místo vpichu injekce lze změnit. Nesmí se podávat intravenózně ani intramuskulárně.

Den podávání týdenní dávky lze v případě potřeby změnit za předpokladu, že doba mezi dvěma dávkami je alespoň 3 dny (> 72 hodin). Po zvolení nového dne podávání je třeba pokračovat v dávkování jednou týdně.

Pacienti mají být poučeni, aby si před podáním léčivého přípravku pečlivě přečetli návod k použití, který je součástí příbalové informace.

Další informace před podáním přípravku viz bod 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

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

Aspirace ve spojení s celkovou anestézií nebo hlubokou sedací

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

Gastrointestinální účinky a dehydratace

Použití agonistů receptoru GLP-1 může být spojeno s gastrointestinálními nežádoucími účinky. To je třeba zohlednit při léčbě pacientů s poruchou funkce ledvin, protože nauzea, zvracení a průjem mohou způsobit dehydrataci, což ve vzácných případech může vést ke zhoršení funkce ledvin (viz bod 4.8).

Pacienti léčení semaglutidem musí být v souvislosti s gastrointestinálními nežádoucími účinky upozorněni na potenciální riziko dehydratace a musí učinit opatření, aby zabránili ztrátě tekutin.

Akutní pankreatitida

Při použití agonistů receptoru GLP-1 byla pozorována akutní pankreatitida (viz bod 4.8). Pacienty je třeba informovat o charakteristických příznacích akutní pankreatitidy. Je-li podezření na pankreatitidu, je třeba semaglutid vysadit. Pokud je potvrzena, nesmí být léčba semaglutidem znovu zahájena.

U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je nutno dbát zvláštní opatrnosti.

Při absenci dalších známek a příznaků akutní pankreatitidy není samotné zvýšení hladin pankreatických enzymů predikcí akutní pankreatitidy.

Pacienti s diabetem 2. typu

Semaglutid se nemá používat jako náhrada za inzulin u pacientů s diabetem 2. typu.

Semaglutid se nemá používat v kombinaci s jinými přípravky obsahujícími agonisty receptoru GLP-1, protože taková kombinace nebyla hodnocena a je považováno za pravděpodobné zvýšené riziko nežádoucích účinků spojených s předávkováním.

Hypoglykemie u pacientů s diabetem 2. typu

Je známo, že inzulin a deriváty sulfonylmočoviny způsobují hypoglykemii. Pacienti léčení semaglutidem v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulinem mohou mít zvýšené riziko hypoglykemie. Riziko hypoglykemie se může zmenšit snížením dávky derivátů sulfonylmočoviny nebo inzulinu při zahájení léčby agonistou receptoru GLP-1. Přidání přípravku Kayshild u pacientů léčených inzulinem nebylo hodnoceno.

Diabetická retinopatie u pacientů s diabetem 2. typu

U pacientů s diabetickou retinopatií léčených semaglutidem bylo pozorováno zvýšené riziko rozvoje komplikací diabetické retinopatie (viz bod 4.8). Rychlé zlepšení kontroly glykemie je spojeno s dočasným zhoršením diabetické retinopatie, avšak ani jiné mechanismy nelze vyloučit. Pacienty s diabetickou retinopatií, kteří používají semaglutid, je třeba pečlivě monitorovat a léčit podle klinických doporučení.

Nejsou žádné zkušenosti s podáváním přípravku Kayshild pacientům s diabetem 2. typu s nekontrolovanou nebo potenciálně nestabilní diabetickou retinopatií. U těchto pacientů se léčba přípravkem Kayshild nedoporučuje.

Neareritická přední optická ischemická neuropatie (NAION)

Výsledky z epidemiologických studií naznačují zvýšené riziko vzniku neareritické přední optické ischemické neuropatie (NAION) během léčby semaglutidem. Nebyl stanoven časový interval, kdy se NAION po zahájení léčby může rozvinout. Pokud dojde k náhlé ztrátě zraku, je třeba provést oftalmologické vyšetření a v případě, že je NAION potvrzena, musí být léčba semaglutidem ukončena (viz bod 4.8).

Pacienti s gastroparézou

U pacientů s gastroparézou, kteří jsou léčení semaglutidem, se mohou vyskytnout závažnější nebo těžší gastrointestinální nežádoucí účinky. Semaglutid má být u těchto pacientů používán s opatrností a v případě těžké gastroparézy se jeho použití nedoporučuje (viz bod 4.8).

Populace, které nebyly studovány

Bezpečnost a účinnost přípravku Kayshild nebyla zkoumána u pacientů:

- s diabetem 1. typu,
- s těžkou poruchou funkce ledvin (viz bod 4.2),

- se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater a s MASH (viz bod 4.2),
- s městnavým srdečním selháním třídy IV podle Newyorské kardiologické asociace (*New York Heart Association*, NYHA).

Použití u těchto pacientů se nedoporučuje.

S podáváním přípravku Kayshild jsou jen omezené zkušenosti u pacientů:

- ve věku 75 let a starších (viz bod 4.2),
- se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2),
- se zánětlivým střevním onemocněním,
- MASH a BMI < 25 kg/m² (nebo BMI < 23 kg/m² u asijské populace).

U těchto pacientů používejte přípravek s opatrností.

Obsah sodíku

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

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Semaglutid zpožďuje vyprazdňování žaludku a mohl by potenciálně ovlivnit absorpci současně podávaných perorálních léčivých přípravků. U semaglutidu 2,4 mg však nebyl pozorován žádný klinicky významný účinek na rychlost vyprazdňování žaludku, pravděpodobně kvůli vlivu tolerance. Semaglutid se musí používat s opatrností u pacientů, kteří dostávají perorální léčivé přípravky vyžadující rychlou gastrointestinální absorpci.

Warfarin a další deriváty kumarinu

Semaglutid neměnil celkovou expozici ani hodnotu C_{max} R- a S-warfarinu po jednorázové dávce warfarinu (25 mg); farmakodynamické účinky warfarinu měřené podle mezinárodního normalizovaného poměru (INR) nebyly ovlivněny klinicky relevantním způsobem. Nicméně, při současném užívání acenokumarolu a semaglutidu byly hlášeny případy snížení INR. Po zahájení léčby semaglutidem u pacientů užívajících warfarin nebo jiné deriváty kumarinu se doporučuje časté monitorování INR.

Paracetamol

Semaglutid zpožďuje rychlost vyprazdňování žaludku, jak bylo zjištěno podle farmakokinetiky paracetamolu při standardizovaném testu s jídlem. Po souběžném podávání dávky 1 mg semaglutidu byla u paracetamolu hodnota AUC_{0–60 min} snížena o 27 % a hodnota C_{max} byla snížena o 23 %. Celková expozice paracetamolu (AUC_{0–5h}) nebyla ovlivněna. U semaglutidu nebyl pozorován žádný klinicky relevantní účinek na paracetamol. Při podávání se semaglutidem není nutná žádná úprava dávky paracetamolu.

Perorální kontraceptiva

Neočekává se, že by semaglutid snižoval účinnost perorálních antikoncepčních přípravků. Semaglutid neměnil celkovou expozici ethinylestradiolu a levonorgestrelu v klinicky významné míře, pokud byl podáván současně s perorálními kombinovanými antikoncepčními léčivými přípravky (0,03 mg ethinylestradiolu/0,15 mg levonorgestrelu). Expozice ethinylestradiolu nebyla ovlivněna; 20% zvýšení bylo pozorováno u expozice levonorgestrelu v ustáleném stavu. Hodnota C_{max} nebyla u žádné z látek ovlivněna.

Atorvastatin

Semaglutid neměnil celkovou expozici atorvastatinu po podání jednorázové dávky atorvastatinu (40 mg). Hodnota C_{max} atorvastatinu byla snížena o 38 %. Toto snížení bylo vyhodnoceno jako klinicky nevýznamné.

Digoxin

Semaglutid neměnil celkovou expozici ani hodnotu $C_{\max}$ digoxinu po podání jednorázové dávky digoxinu (0,5 mg).

Metformin

Semaglutid neměnil celkovou expozici ani hodnotu $C_{\max}$ metforminu po podávání dávky 500 mg dvakrát denně po dobu 3,5 dne.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženám ve fertilním věku se při léčbě semaglutidem doporučuje používat antikoncepci (viz bod 4.5).

Těhotenství

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Údaje o podávání semaglutidu těhotným ženám jsou omezené. Semaglutid se proto nesmí v těhotenství používat. Pokud si pacientka přeje otěhotnět nebo otěhotní, léčba semaglutidem se musí přerušit. Vzhledem k dlouhému poločasu se léčba semaglutidem musí přerušit nejméně 2 měsíce před plánovaným těhotenstvím (viz bod 5.2).

Kojení

U laktujících potkanů se semaglutid vylučoval do mléka. Riziko pro kojené dítě nelze vyloučit. Semaglutid se v období kojení nesmí používat.

Fertilita

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

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Semaglutid nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně hlavně během období zvyšování dávky se mohou vyskytnout závratě (viz bod 4.8). Pokud se závratě objeví, je třeba řídit nebo obsluhovat stroje s opatrností.

Pacienti s diabetem 2. typu

Při použití semaglutidu v kombinaci s deriváty sulfonfylmočoviny nebo inzulinem se pacientům doporučuje provést opatření, aby během řízení a obsluhy strojů předešli hypoglykémii (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky během léčby semaglutidem v klinickém hodnocení fáze 3 u MASH (ESSENCE, viz bod 5.1) byly gastrointestinální poruchy, včetně nauzey (36,1 %), průjmu (26,8 %), zácpy (22,1 %), zvracení (18,5 %) a únavy (viz bod „Popis vybraných nežádoucích účinků“).

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V tabulce 2 jsou uvedeny nežádoucí účinky zjištěné při používání semaglutidu. Uvedené frekvence jsou nejvyšší, pokud je pozorován rozdíl v hlášeních mezi klinickým hodnocením fáze 3 u MASH (ESSENCE, viz bod 5.1), v klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti (STEP 1-4) a postmarketingových hlášeních.

Nežádoucí účinky jsou seřazeny podle tříd orgánových systémů a frekvence výskytu podle databáze MedDRA. Kategorie frekvence výskytu jsou definovány takto: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); velmi vzácné ($< 1/10\,000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence výskytu jsou nežádoucí účinky seřazeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 2 Nežádoucí účinky

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
Poruchy imunitního systému				Anafylaktická reakce		
Poruchy metabolismu a výživy		Hypoglykemie u pacientů s diabetem 2. typu ^a				
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^{a,b}	Závrat ^b Dysestezie ^{a, c} Dysgeuzie ^{b, c}				
Poruchy oka		Diabetická retinopatie u pacientů s diabetem 2. typu ^a			Nearteritická přední optická ischemická neuropatie (NAION) ^{a, d}	
Srdeční poruchy		Hypotenze	Ortostatická hypotenze Zvýšená srdeční frekvence ^{a, c}			
Gastrointestinální poruchy	Zvracení ^{a, b} Průjem ^{a, b} Zácpa ^{a, b} Nauzea ^{a, b} Bolest břicha ^{b, c}	Gastritida ^{b, c} Gastroezofageální refluxní choroba ^b Dyspepsie ^b Říhání ^b Flatulence ^b Abdominální distenze ^b Opožděné vyprazdňování žaludku Gastroenteritida ^a	Akutní pankreatitida ^a Zvýšené hladiny amylázy ^c			Intestinální obstrukce ^{c, d, e}

Třída orgánových systémů podle databáze MedDRA	Velmi časté	Časté	Méně časté	Vzácné	Velmi vzácné	Není známo
		Zvýšené hladiny lipázy ^c				
Poruchy jater a žlučových cest		Cholelitiáza ^a				
Poruchy kůže a podkožní tkáně		Vypadávání vlasů ^a		Angioedém		
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava ^{b,c}	Reakce v místě injekce ^c				

a) Viz popis vybraných nežádoucích účinků níže

b) Pozorované zejména v období zvyšování dávky

c) Skupinové preferované termíny

d) Z postmarketingových hlášení s jinými přípravky obsahujícími semaglutid dostupnými na trhu

e) Skupinový termín zahrnující PT intestinální obstrukce, ileus, obstrukce tenkého střeva

Popis vybraných nežádoucích účinků

Gastrointestinální nežádoucí účinky

Příhody byly nejčastěji hlášeny během období zvyšování dávky. Ve studii ESSENCE se nauzea vyskytla u 36,1 % pacientů léčených semaglutidem (12,4 % u placeba), průměr 26,8 % (12,2 % u placeba) a zvracení u 18,5 % pacientů (5,6 % u placeba). Většina příhod byla mírná až středně závažná a měla krátkou dobu trvání. U 22,1 % pacientů léčených semaglutidem (7,8 % u placeba) se vyskytla zácpa, která byla mírná až středně závažná a trvala déle.

Ve studii ESSENCE vedly gastrointestinální příhody k trvalému přerušení léčby u 1,6 % pacientů léčených semaglutidem.

V klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg se během 68 týdnů trvání studie vyskytla nauzea u 43,9 % pacientů léčených semaglutidem (16,1 % u placeba), průměr u 29,7 % (15,9 % u placeba) a zvracení u 24,5 % pacientů (6,3 % u placeba). Většina příhod byla mírná až středně závažná a měla krátkou dobu trvání. Zácpa se vyskytla u 24,2 % pacientů léčených semaglutidem (11,1 % u placeba) a byla mírná až středně závažná a trvala déle. U pacientů léčených semaglutidem byl medián trvání nauzey 8 dnů, zvracení 2 dny, průměr 3 dny a zácpy 47 dnů.

Podle údajů z klinických hodnocení fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg se může u pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin ($\text{eGFR} \geq 30$ až $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) při léčbě semaglutidem projevit více gastrointestinálních účinků.

Pacienti s gastroparézou mohou při léčbě semaglutidem pociťovat závažnější nebo těžší gastrointestinální účinky.

Akutní pankreatitida

Frekvence výskytu akutní pankreatitidy hlášené ve studii ESSENCE byla 0,4 % u semaglutidu a 0,5 % u placeba.

Frekvence výskytu akutní pankreatitidy potvrzené rozhodnutím, hlášené v klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg byla 0,2 % u semaglutidu a $< 0,1$ % u placeba. Ve studii SELECT, hodnotící kardiovaskulární výsledky, byla frekvence akutní pankreatitidy potvrzená rozhodnutím 0,2 % u semaglutidu a 0,3 % u placeba.

Akutní onemocnění související se žlučovými kameny / cholelitiáza

Ve studii ESSENCE byla u 1,4 % pacientů léčených semaglutidem a u 0,8 % pacientů léčených placebem hlášena cholelitiáza.

V klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg byla cholelitiáza hlášena u 1,6 % pacientů a vedla k cholecystitidě u 0,6 % pacientů léčených semaglutidem. Cholelitiáza byla hlášena u 1,1 % pacientů léčených placebem a cholecystitida u 0,3 % pacientů léčených placebem.

Bolest hlavy

Ve studii ESSENCE byla u 8 % pacientů léčených semaglutidem a u 6,3 % pacientů léčených placebem hlášena bolest hlavy.

V klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg byla bolest hlavy hlášena u 12,8 % pacientů léčených semaglutidem a u 8,7 % pacientů léčených placebem.

Vypadávání vlasů

Ve studii ESSENCE bylo u 1,6 % pacientů léčených semaglutidem a u 0,5 % pacientů léčených placebem hlášeno vypadávání vlasů.

V klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg bylo vypadávání vlasů hlášeno u 2,5 % pacientů léčených semaglutidem a u 1 % pacientů léčených placebem. Příhody byly většinou mírné závažnosti a většina pacientů se během pokračující léčby zotavila. Vypadávání vlasů bylo hlášeno častěji u pacientů s větším úbytkem tělesné hmotnosti (≥ 20 %).

Zvýšená srdeční frekvence

Ve studii ESSENCE bylo v 72. týdnu u pacientů léčených semaglutidem pozorováno průměrné zvýšení o 2 tepy za minutu oproti výchozímu průměru 75 tepů/min. Podíl subjektů s maximálním zvýšením tepu oproti výchozí hodnotě ≥ 10 tepů/min v kterémkoli časovém bodě během léčebného období byl 43,3 % ve skupině se semaglutidem 2,4 mg oproti 50,4 % ve skupině s placebem.

V klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg bylo u pacientů léčených semaglutidem pozorováno průměrné zvýšení o 3 tepy/min oproti výchozímu průměru 72 tepů/min. Podíl subjektů se zvýšením tepu oproti výchozí hodnotě ≥ 10 tepů/min v kterémkoli časovém bodě během léčebného období byl 67 % ve skupině se semaglutidem oproti 50,1 % ve skupině s placebem.

Imunogenita

V souladu s potenciálně imunogenními vlastnostmi léčivých přípravků obsahujících proteiny nebo peptidy se mohou u pacientů léčených semaglutidem tvořit protilátky. Ve studii ESSENCE byl podíl pacientů s pozitivními výsledky testů na protilátky proti semaglutidu v kterémkoli časovém bodě po zahájení léčby nízký (0,4 %).

V klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg byl podíl pacientů s pozitivními výsledky testů na protilátky proti semaglutidu v kterémkoli časovém bodě po zahájení léčby nízký (2,9 %) a žádní pacienti neměli na konci studie neutralizační protilátky proti semaglutidu ani protilátky proti semaglutidu s neutralizačním účinkem na endogenní GLP-1. Během léčby mohly vysoké koncentrace semaglutidu snižovat citlivost testů, a proto nelze vyloučit riziko falešně negativních výsledků. U subjektů, u nichž byly během léčby a po ní při testech zjištěny pozitivní protilátky, však byla přítomnost protilátek přechodná a bez zjevného vlivu na účinnost a bezpečnost.

Dysestezie

Ve studii ESSENCE byly příhody související s klinickým obrazem změněného kožního vnímání, jako je parestezie, hyperestezie, bolestivost kůže, citlivá kůže, dysestezie a pocit pálení kůže hlášeny u 2,9 % pacientů léčených semaglutidem a u 1,5 % pacientů léčených placebem.

V klinických hodnoceních fáze 3a zaměřených na úpravu tělesné hmotnosti zkoumajících semaglutid 2,4 mg byly hlášeny příhody související s klinickým obrazem změněného kožního vnímání u 2,1 % pacientů léčených semaglutidem 2,4 mg a u 1,2 % pacientů léčených placebem.

V obou programech klinického vývoje byly příhody mírné až středně závažné a většina pacientů se zotavila během pokračující léčby.

Hypoglykemie u pacientů s diabetem 2. typu

Ve studii ESSENCE byla pozorována klinicky významná hypoglykemie ($< 3,0$ mmol/l) u 6,1 % (0,068 příhod/pacientorok) subjektů léčených semaglutidem ve srovnání s 5 % (0,12 příhod/pacientorok) subjektů léčených placebem. U 2,2 % pacientů léčených semaglutidem (0,015 příhod/pacientorok) a u 0,5 % pacientů léčených placebem (0,003 příhod/pacientorok) byla hlášena těžká hypoglykemie (vyžadující externí pomoc při zotavování).

V klinickém hodnocení fáze 3a u dospělých s nadváhou nebo obezitou a diabetem 2. typu (STEP 2) byla pozorována klinicky významná hypoglykemie u 6,2 % (0,1 příhod/pacientorok) subjektů léčených semaglutidem ve srovnání s 2,5 % (0,03 příhod/pacientorok) subjektů léčených placebem. Hypoglykemie u semaglutidu byla pozorována jak při souběžném užívání derivátů sulfonylmočoviny, tak i bez nich. Jedna epizoda (0,2 % subjektů; 0,002 příhod/pacientorok) byla hlášena jako závažná u subjektu, který nebyl současně léčen deriváty sulfonylmočoviny. Riziko hypoglykemie se zvýšilo při použití semaglutidu s deriváty sulfonylmočoviny.

Diabetická retinopatie u pacientů s diabetem 2. typu

Ve 2letém klinickém hodnocení byl zkoumán semaglutid 0,5 mg a 1 mg v porovnání s placebem u 3 297 pacientů s diabetem 2. typu, s vysokým kardiovaskulárním rizikem, dlouhým trváním diabetu a špatně kontrolovanou glykemií. V této studii se vyskytly rozhodnutím potvrzené příhody komplikací diabetické retinopatie u více pacientů léčených semaglutidem (3 %) než ve skupině s placebem (1,8 %). Bylo to pozorováno u pacientů léčených inzulinem se zjištěnou diabetickou retinopatií. Rozdíl v léčbě se objevil záhy a přetrvával po celou dobu studie.

Ve studii ESSENCE byly poruchy sítnice hlášeny u 3,1 % pacientů léčených semaglutidem a u 4,1 % pacientů léčených placebem. U několika málo pacientů se vyskytla diabetická retinopatie (1,1 % a 1,4 %).

V klinickém hodnocení fáze 3a u dospělých s nadváhou nebo obezitou a diabetem 2. typu (STEP 2) byly poruchy sítnice hlášeny u 6,9 % pacientů léčených semaglutidem 2,4 mg, u 6,2 % pacientů léčených semaglutidem 1 mg, a u 4,2 % pacientů léčených placebem. Většina příhod byla hlášena jako diabetická retinopatie (4 %, 2,7 % a 2,7 %) a neproliferativní retinopatie (0,7 %, 0 % a 0 %).

Neararteriická přední optická ischemická neuropatie (NAION)

Výsledky z několika rozsáhlých epidemiologických studií naznačují, že expozice semaglutidu u dospělých pacientů s diabetem 2. typu je spojena s přibližně dvojnásobným zvýšením relativního rizika vzniku NAION. To odpovídá přibližně jednomu dalšímu případu na 10 000 pacientoroků léčby.

Pediatrická populace

Semaglutid nebyl hodnocen u dětí a dospívajících mladších 18 let s MASH.

V klinickém hodnocení provedeném u dospívajících ve věku od 12 do méně než 18 let s obezitou nebo s nadváhou s přítomností alespoň jedné komorbiditě související s tělesnou hmotností bylo semaglutidu vystaveno 133 pacientů. Klinické hodnocení trvalo 68 týdnů.

Celkově byla frekvence, typ a závažnost nežádoucích účinků u dospívajících srovnatelná s frekvencí, typem a závažností nežádoucích účinků pozorovaných u dospělé populace. Cholelitiáza byla hlášena u 3,8 % pacientů léčených semaglutidem a u 0 % pacientů léčených placebem.

Po 68 týdnech léčby nebyly zjištěny žádné účinky na růst nebo pubertální vývoj.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

Předávkování semaglutidem může být spojeno s gastrointestinálními poruchami, které mohou vést k dehydrataci. V případě předávkování je nutné pacienta sledovat s ohledem na klinické známky a má být zahájena vhodná podpurná léčba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva k terapii diabetu, analoga GLP-1 (peptidu podobného glukagonu-1), ATC kód: A10BJ06

Mechanismus účinku

Semaglutid je analog GLP-1 s 94% sekvenční homologií s lidským GLP-1. Semaglutid působí jako agonista receptoru GLP-1, který se selektivně váže na receptor GLP-1, cíl přirozeného GLP-1, a aktivuje jej. Receptory GLP-1 jsou ve velkém rozsahu distribuovány v těle (např. slinivce břišní, ledvinách, mozku, srdci, cévním systému, imunitním systému a plicích); nebyly však detekovány na jaterních buňkách.

Mechanismus účinku specifický pro játra je multifaktoriální a předpokládá se, že je zprostředkován zlepšením metabolických faktorů, včetně snížení tělesné hmotnosti, zlepšeného metabolismu glukózy a lipidů a sníženého zánětu. Semaglutid ovlivňuje genové dráhy jak zánětu, tak fibrózy, čímž pozitivně mění proteomický profil jedince s MASH. Semaglutid navíc snižuje ukládání tuku v játrech.

Semaglutid snižuje tělesnou hmotnost tak, že potlačuje chuť k jídlu, čímž redukuje příjem energie. Kromě toho semaglutid snižuje preferenci potravin s vysokým obsahem tuku.

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

Semaglutid má příznivý vliv na hladiny lipidů v krvi, snižuje systolický krevní tlak a redukuje zánět. Kromě toho studie na zvířatech ukázaly, že semaglutid zeslabuje rozvoj aterosklerózy a vykazuje protizánětlivý účinek v kardiovaskulárním systému.

Farmakodynamické účinky

Aktivita onemocnění MASH

Semaglutid zlepšuje složky aktivity onemocnění MASH redukováním steatózy, zánětu a balonování hepatocytů hodnocené histologií. Kromě toho semaglutid zmírňuje steatózu jater, což bylo hodnoceno tranziční elastografií (TE) pomocí parametru sledované atenuace (CAP, *Controlled Attenuation Parameter*) a magnetickou rezonancí s hodnocením protonové denzity tukové frakce (MRI-PDFF, *Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction*). Také bylo pozorováno zlepšení hladin alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST).

Jaterní fibróza

Semaglutid snižuje tuhost jater hodnocenou pomocí TE a snižuje skóre testu hodnocení jaterní fibrózy (ELF; *Enhanced Liver Fibrosis*) a hladiny propeptidu kolagenového biomarkeru typu III (Pro-C3).

Lipidy nalačno

Semaglutid ve srovnání s placebem snižoval koncentraci triacylglycerolů nalačno o 17 % a zlepšil koncentraci HDL o 4,7 %.

Citlivost na glukózu a inzulin

U pacientů s MASH a diabetem 2. typu semaglutid snížil hladinu HbA_{1c} o 1,1 % ve srovnání s placebem (0 %).

U pacientů s MASH bez diabetu 2. typu bylo odhadované snížení inzulinové rezistence hodnocené v modelu homeostázy (HOMA-IR; *homeostasis model assessment of insulin resistance*) vyšší u semaglutidu (-32,5 %) než u placeba (-0,5 %).

Sekrece inzulinu a glukagonu závislá na glukóze

Semaglutid snižuje vysoké koncentrace glukózy v krvi tak, že v závislosti na koncentraci glukózy stimuluje sekreci inzulinu a snižuje sekreci glukagonu. Při léčbě semaglutidem byla míra sekrece inzulinu u pacientů s diabetem 2. typu srovnatelná se zdravými subjekty.

Během navozené hypoglykemie neměnil semaglutid v porovnání s placebem kontraregulační odpovědi zvýšené hladiny glukagonu a neměl vliv na snížení hladiny C-peptidu u pacientů s diabetem 2. typu.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinnost a bezpečnost semaglutidu byla hodnocena v jedné studii fáze 3 (ESSENCE) u dospělých pacientů s MASH a stadiem jaterní fibrózy F2 nebo F3.

ESSENCE je 240týdenní, randomizované, multicentrické, dvojité zaslepené klinické hodnocení s paralelními skupinami. Zařazení pacienti měli výchozí nebo nedávnou biopsii jater, která prokázala klinicky významnou jaterní steatózu asociovanou s metabolickou dysfunkcí (MASLD, *Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease*), definovanou jako MASH s F2 nebo F3 a skóre aktivity nealkoholické steatózy (NAS) ≥ 4 se skóre 1 nebo více u steatózy, lobulárního zánětu a balonování hepatocytů. Účinnost byla stanovena na základě účinku semaglutidu na vymizení steatohepatitidy (definované jako NAS 0–1 u zánětu, 0 u balonování hepatocytů a jakákoli hodnota u steatózy (podle NASH CRN)) bez zhoršení jaterní fibrózy (fibróza je hodnocena na stupnici fibrózy NASH CRN od 0 do 4) a zlepšení jaterní fibrózy nejméně o jedno stadium (definované jako zlepšení o ≥ 1 stupeň na stupnici fibrózy NASH CRN) bez zhoršení steatohepatitidy (definovaného jako žádné zvýšení skóre NAS u balonování hepatocytů, zánětu nebo steatózy oproti výchozímu stavu) na biotických vzorcích jater po výchozím stavu odebraných v 72. týdnu.

Do průběžné analýzy v 72. týdnu bylo zařazeno celkem 800 pacientů randomizovaných do skupiny se semaglutidem (534 pacienti) nebo placebem (266 pacientů) v poměru 2:1. Z nich na základě hodnocení ve výchozím stavu mělo 31,3 % pacientů MASH a F2, a 68,8 % pacientů mělo MASH a F3. Průměrný věk byl 56 let a 25,3 % pacientů bylo starších 65 let; 57,1 % byly ženy. Průměrný BMI byl 34,6 kg/m²; 6,6 % pacientů mělo BMI < 25; 72,8 % pacientů mělo BMI ≥ 30 a 55,9 % mělo diabetes 2. typu. Výchozí hodnota pro tuhost jater hodnocenou pomocí TE (geometrický průměr) byla 11,5 kPa, pro skóre ELF (medián) 9,9, pro FIB-4 (medián) 1,6; pro ALT (geometrický průměr) 56,8 jednotek/l a pro AST (geometrický průměr) 46,6 jednotek/l.

V 72. týdnu byl semaglutid účinnější než placebo v navození ústupu steatohepatitidy bez zhoršení jaterní fibrózy, v navození zlepšení jaterní fibrózy bez zhoršení steatohepatitidy a také v ústupu steatohepatitidy se zlepšením jaterní fibrózy (viz tabulka 3). Léčba semaglutidem v 72. týdnu vedla také k vyššímu a trvalému snížení tělesné hmotnosti a zlepšení výsledků neinvazivních jaterních testů ve srovnání s placebem (viz tabulka 3).

Účinnost byla pozorována bez ohledu na věk, pohlaví, rasu a etnický původ, výchozí stadium fibrózy, funkci jater, BMI, přítomnost diabetu 2. typu a úroveň funkce ledvin.

Tabulka 3 ESSENCE: Výsledky v 72. týdnu

	semaglutid 2,4 mg	placebo
Úplný analyzovaný soubor (n)	534	266
Vymizení steatohepatitidy a žádné zhoršení jaterní fibrózy¹		
Podíl (%) respondérů ²	62,9	34,3
Rozdíl (%) oproti placebu ³ [95% CI]	28,6 [21,1; 36,2]*	-
Zlepšení jaterní fibrózy a žádné zhoršení steatohepatitidy⁴		
Podíl (%) respondérů ²	36,8	22,4
Rozdíl (%) oproti placebu ³ [95% CI]	14,4 [7,5; 21,3]*	-
Vymizení steatohepatitidy a zlepšení jaterní fibrózy⁵		
Podíl (%) respondérů ²	32,7	16,1
Rozdíl (%) oproti placebu ³ [95% CI]	16,5 [10,2; 22,8]*	-
Tělesná hmotnost		
Výchozí hodnota (kg)	95,4	97,6
Změna (%) oproti výchozí hodnotě ⁶	-10,5	-2,0
Rozdíl (%) oproti placebu ⁶ [95 % CI]	-8,5 [-9,5; -7,4]*	-
Tuhost jater hodnocená pomocí TE		
Počet pacientů ve výchozí hodnotě ⁷	417	216
Výchozí hodnota (kPa) ⁸	11,5	11,6
Změna (%) oproti výchozí hodnotě ⁶	-31,1	-13,5
Relativní rozdíl (%) oproti placebu ⁶ [95% CI]	-20,4 [-25,9; -14,4]	-
Skóre ELF		
Výchozí hodnota	10,0	10,0
Změna oproti výchozí hodnotě ⁶	-0,57	0,01
Rozdíl oproti placebu ⁶ [95% CI]	-0,57 [-0,68; -0,47]	-
ALT		
Výchozí hodnota (jednotky/l) ⁸	57,1	56,4
Změna (%) oproti výchozí hodnotě ⁶	-52,1	-22,2
Relativní rozdíl (%) oproti placebu ⁶ [95% CI]	-38,5 [-43,4; -33,1]	-
AST		
Výchozí hodnota (jednotky/l) ⁸	46,9	45,9
Změna (%) oproti výchozí hodnotě ⁶	-44,9	-17,1
Relativní rozdíl (%) oproti placebu ⁶ [95% CI]	-33,5 [-37,9; -28,9]	-

ALT: alaninaminotransferáza, AST: aspartátaminotransferáza, ELF: test k vyhodnocení jaterní fibrózy, TE: transientní elastografie

* $p < 0,0001$ (neupravená 2stranná) pro superioritu.

¹Vymizení steatohepatitidy je definováno jako skóre aktivity (NAS) nealkoholické steatózy jater (NAFLD; *non-alcoholic fatty liver disease*) 0–1 pro zánět, 0 pro balonování hepatocytů a jakákoli hodnota pro steatózu (podle klinické výzkumné sítě nealkoholické steatohepatitidy [NASH CRN]). Fibróza je na stupnici fibrózy NASH CRN klasifikována stupni 0 až 4.

²Chybějící údaje byly imputovány pomocí vícenásobné imputace (MI) na základě nepodmíněné reference.

³Odhadnuto pomocí Cochranova-Mantelova-Haenszelova testu stratifikovaném podle výchozího stavu diabetu a výchozího stavu fibrózy.

⁴Zlepšení fibrózy je definováno jako zlepšení o ≥ 1 stupeň na stupnici pro hodnocení fibrózy NASH CRN. Žádné zhoršení steatohepatitidy je definováno jako neexistence zvýšení skóre NAS z výchozí hodnoty z hlediska balonování hepatocytů, zánětu nebo steatózy.

⁵Vymizení steatohepatitidy je definováno jako skóre NAS 0–1 pro zánět, 0 pro balonování hepatocytů a jakákoli hodnota pro steatózu (podle NASH CRN). Zlepšení fibrózy je definováno jako zlepšení o ≥ 1 stupeň na stupnici pro hodnocení fibrózy NASH CRN.

⁶Odhad pomocí modelu ANCOVA za použití vícenásobné imputace na základě nepodmíněné reference.

⁷Pacienti z pracovišť s dostupným vybavením

⁸Geometrický průměr

Kardiovaskulární bezpečnost

Na základě výsledků randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, příhodami řízené studie SELECT, která zahrnovala 17 604 pacientů s prokázaným kardiovaskulárním onemocněním

a BMI ≥ 27 kg/m², neexistují žádné známky nežádoucího kardiovaskulárního bezpečnostního rizika s poměrem rizik (HR) 0,80, [0,72; 0,90] [95 % CI]), pro závažné nežádoucí kardiovaskulární příhody (MACE), definované jako složený cílový parametr sestávající z kardiovaskulárního úmrtí (včetně neurčené příčiny smrti), nefatálního infarktu myokardu nebo nefatální cévní mozkové příhody. Každá složka přispěla ke snížení MACE.

Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem Kayshild u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě MASH (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Podmínečné schválení

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněčného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

V porovnání s přirozeným GLP-1 má semaglutid prodloužený poločas přibližně na 1 týden, takže je vhodný pro subkutánní podávání jednou týdně. Hlavním mechanismem prodloužení účinku je vazba na albumin, která vede ke snížení renální clearance a ochraně před metabolickou degradací. Kromě toho je semaglutid stabilizován proti degradaci enzymem DPP-4.

Absorpce

Průměrná koncentrace semaglutidu v ustáleném stavu po subkutánním podání udržovací dávky semaglutidu byla přibližně 80 nmol/l u pacientů s MASH a stadiem jaterní fibrózy F2 nebo F3 na základě údajů z klinického hodnocení fáze 3a, kde 90 % pacientů mělo průměrné koncentrace mezi 52 nmol/l a 122 nmol/l. Expozice semaglutidu v ustáleném stavu se zvýšila úměrně s dávkami od 0,25 mg do 2,4 mg jednou týdně. Expozice v ustáleném stavu byla stabilní v průběhu času, jak bylo hodnoceno až do 72. týdne. Při subkutánním podání semaglutidu do břicha, stehna nebo nadloktí bylo dosaženo obdobné expozice. Absolutní biologická dostupnost semaglutidu byla 89 %.

Distribuce

Průměrný distribuční objem semaglutidu po subkutánním podání pacientům s MASH a stadiem jaterní fibrózy F2 nebo F3 byl přibližně 13,7 l. Semaglutid se ve značné míře vázal na albumin v plazmě (> 99 %).

Biotransformace

Před exkrecí se semaglutid ve značné míře metabolizuje cestou proteolytického štěpení hlavního peptidového řetězce a sekvenční beta-oxidací postranního řetězce mastné kyseliny. Enzym neutrální endopeptidáza (NEP) byl identifikován jako jeden z aktivních metabolických enzymů.

Eliminace

Primárními cestami exkrece materiálu souvisejícího se semaglutidem jsou moč a stolice. Přibližně 3 % absorbované dávky byla vyloučena močí ve formě intaktního semaglutidu.

U pacientů s MASH a stadiem jaterní fibrózy F2 nebo F3 byla clearance semaglutidu přibližně 0,05 l/h. Při poločasu eliminace přibližně 1 týden bude semaglutid přítomen v krevním oběhu asi 7 týdnů po poslední dávce 2,4 mg.

Zvláštní skupiny pacientů

Starší pacienti

Věk neměl žádný vliv na farmakokinetiku semaglutidu na základě dat z klinických studií fáze 2 a fáze 3 zahrnujících pacienty ve věku 18–80 let.

Pohlaví, rasa a etnická příslušnost

Pohlaví (494 žen, 326 mužů), rasa (běloši a jiná rasa [641 pacientů]), asijská [179 pacientů] a etnická příslušnost (hispánská nebo latinskoamerická [137 pacientů]), nehispanická nebo nelatinskoamerická [683 pacientů] neměly na základě dat z klinických studií fáze 2 a fáze 3 žádný vliv na farmakokinetiku semaglutidu.

Tělesná hmotnost

Tělesná hmotnost měla vliv na expozici semaglutidu. Vyšší tělesná hmotnost vedla k nižší expozici; 20% rozdíl v tělesné hmotnosti mezi jednotlivci povede přibližně k 19 % rozdílu v expozici. Týdenní dávka 2,4 mg semaglutidu poskytla adekvátní systémovou expozici v rozmezí tělesné hmotnosti 42,7–206 kg.

Porucha funkce ledvin

Porucha funkce ledvin neměla klinicky relevantní vliv na farmakokinetiku semaglutidu. Tato skutečnost byla prokázána jednorázovou dávkou 0,5 mg semaglutidu podanou pacientům s různými stupni poruchy funkce ledvin (lehkou, středně těžkou, těžkou poruchou funkce ledvin nebo u pacientů na dialýze) v porovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Toto bylo také prokázáno u pacientů s MASH a lehkou až středně těžkou poruchou funkce ledvin na základě dat z klinických studií fáze 2 a fáze 3.

Porucha funkce jater

Porucha funkce jater neměla žádný vliv na expozici semaglutidu. Farmakokinetika semaglutidu byla hodnocena ve studii s jednorázovou dávkou 0,5 mg semaglutidu u pacientů s různými stupni poruchy funkce jater (lehkou [třída A dle Childa a Pugh], středně těžkou [třída B dle Childa a Pugh], těžkou [třída C dle Childa a Pugh] poruchou) a v porovnání s pacienty s normální funkcí jater.

Jaterní fibróza

Stadium jaterní fibrózy (F1 až F4c) nemělo na základě dat z klinických studií fáze 2 a fáze 3 žádný vliv na expozici semaglutidu.

Stav diabetu

Diabetes 2. typu neměl na základě dat z klinických studií fáze 2 a fáze 3 žádný vliv na expozici semaglutidu.

Imunogenita

Vývoj protilátek proti semaglutidu při léčbě semaglutidem se vyskytl jen zřídka (viz bod 4.8) a nezdálo se, že by tato reakce ovlivňovala farmakokinetiku semaglutidu.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost semaglutidu u dětí a dospívajících mladších 18 let s MASH nebyla hodnocena. Farmakokinetické vlastnosti semaglutidu byly hodnoceny v klinickém hodnocení u dospívajících pacientů ve věku 12 až < 18 let s obezitou nebo nadváhou a nejméně jednou komorbiditou související s tělesnou hmotností (124 pacienti, tělesná hmotnost 61,6–211,9 kg). Expozice semaglutidu u dospívajících byla podobná jako u dospělých s obezitou nebo nadváhou.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání či genotoxicity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného
Propylenglykol
Fenol
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

Před použitím: 3 roky.

Po prvním použití: 6 týdnů. Uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C).

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Neuchovávejte v blízkosti chladicího zařízení.

Chraňte před mrazem.

Pokud pero nepoužíváte, ponechte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po prvním použití léčivého přípravku viz bod 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

1,5ml nebo 3ml skleněná zásobní vložka (sklo třídy I) uzavřená na jednom konci pryžovým pístem (chlorbutyl) a na druhém konci hliníkovým víčkem s laminovaným pryžovým uzávěrem (brombutyl/polyisopren). Zásobní vložka je vložena do jednorázového předplněného pera vyrobeného z polypropylenu, polyoxymethylenu, polykarbonátu a akrylonitrilbutadienstyrenu.

Velikost balení je 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine Plus.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Přípravek Kayshild nesmí být použit v případě, že není čirý a bezbarvý.

Pero nesmí být použito v případě, že bylo zmrazeno.

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

Pero je určeno k vícečetnému použití. Obsahuje čtyři (4) dávky. Po podání 4 dávek může v peru zůstat zbytek roztoku, i když bylo podání prováděno správně. Jakýkoli zbylý roztok je pro dávku nedostatečný a pero je třeba zlikvidovat.

Pacient má být poučen, aby po podání každé injekce zlikvidoval injekční jehlu v souladu s místními požadavky a pero s přípravkem Kayshild uchovával bez nasazené injekční jehly. Lze tím zamezit ucpání jehel, kontaminaci, infekci, unikání roztoku a nepřesnému dávkování.

Pero je určeno k použití pouze jednou osobou.

Přípravek Kayshild lze aplikovat jednorázovými jehlami 30G, 31G a 32G o délce do 8 mm.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLA

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. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI
PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v článku 9 nařízení (ES) č. 507/2006 a držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží PSUR pro tento léčivý přípravek každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c, odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předloží první PSUR pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněčného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Poregistrační studie účinnosti (PAES): NN9931-4553 (ESSENCE) Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti semaglutidu u dospělých s necirhotickou steatohepatitidou asociovanou s metabolickou dysfunkcí (MASH) se středně pokročilou až pokročilou fibrózou jater (stadia fibrózy F2 až F3) předloží držitel rozhodnutí o registraci konečné výsledky studie NN9931-4553 (ESSENCE), dvojité zaslepené, randomizované, placebem kontrolované studie fáze III.	31. prosince 2029

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kayshild 0,25 mg injekční roztok v předplněném peru
semaglutid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno předplněné pero obsahuje 1 mg semaglutidu v 1,5 ml (0,68 mg/ml)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, propylenglykol, fenol, kyselina chlorovodíková / hydroxid sodný (k úpravě pH), voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

FlexTouch

1 pero a 4 jednorázové jehly (1 pero = 4 dávky)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

subkutánní podání
jednou týdně

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravek Kayshild používejte jednou týdně.

Zapište si, který den v týdnu si chcete aplikovat injekci

Svou týdenní dávku jsem si aplikoval(a) v níže uvedených datech

--	--	--	--

Zde otevřít

Zde odklopit

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neuchovávejte pero s nasazenou jehlou.
Určeno k použití pouze jednou osobou.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Po prvním použití pero uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce. Chraňte před mrazem.
Ponechte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Pero zlikvidujte za 6 týdnů po prvním použití.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/26/2019/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU
--

Kayshild 0,25 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Kayshild 0,25 mg injekce
FlexTouch
semaglutid
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

subkutánní podání
jednou týdně

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1,5 ml
(4 dávky)

6. JINÉ

Novo Nordisk A/S

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kayshild 0,5 mg injekční roztok v předplněném peru
semaglutid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno předplněné pero obsahuje 2 mg semaglutidu ve 3 ml (0,68 mg/ml)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, propylenglykol, fenol, kyselina chlorovodíková / hydroxid sodný (k úpravě pH), voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

FlexTouch

1 pero a 4 jednorázové jehly (1 pero = 4 dávky)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

subkutánní podání

jednou týdně

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravek Kayshild používejte jednou týdně.

Zapište si, který den v týdnu si chcete aplikovat injekci

Svou týdenní dávku jsem si aplikoval(a) v níže uvedených datech

--	--	--	--

Zde otevřít

Zde odklopit

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neuchovávejte pero s nasazenou jehlou.
Určeno k použití pouze jednou osobou.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Po prvním použití pero uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce. Chraňte před mrazem.
Ponechte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Pero zlikvidujte za 6 týdnů po prvním použití.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/26/2019/002

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kayshild 0,5 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTAPODÁNÍ**

Kayshild 0,5 mg injekce
FlexTouch
semaglutid
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

subkutánní podání
jednou týdně

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 ml
(4 dávky)

6. JINÉ

Novo Nordisk A/S

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kayshild 1 mg injekční roztok v předplněném peru
semaglutid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno předplněné pero obsahuje 4 mg semaglutidu ve 3 ml (1,34 mg/ml)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, propylenglykol, fenol, kyselina chlorovodíková / hydroxid sodný (k úpravě pH), voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

FlexTouch

1 pero a 4 jednorázové jehly (1 pero = 4 dávky)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

subkutánní podání

jednou týdně

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravek Kayshild používejte jednou týdně.

Zapište si, který den v týdnu si chcete aplikovat injekci

Svou týdenní dávku jsem si aplikoval(a) v níže uvedených datech

--	--	--	--

Zde otevřít

Zde odklopit

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neuchovávejte pero s nasazenou jehlou.
Určeno k použití pouze jednou osobou.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Po prvním použití pero uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce. Chraňte před mrazem.
Ponechte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Pero zlikvidujte za 6 týdnů po prvním použití.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/26/2019/003

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kayshild 1 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Kayshild 1 mg injekce
FlexTouch
semaglutid
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

subkutánní podání
jednou týdně

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 ml
(4 dávky)

6. JINÉ

Novo Nordisk A/S

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kayshild 1,7 mg injekční roztok v předplněném peru
semaglutid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno předplněné pero obsahuje 6,8 mg semaglutidu ve 3 ml (2,27 mg/ml)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, propylenglykol, fenol, kyselina chlorovodíková / hydroxid sodný (k úpravě pH), voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

FlexTouch

1 pero a 4 jednorázové jehly (1 pero = 4 dávky)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

subkutánní podání

jednou týdně

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravek Kayshild používejte jednou týdně.

Zapište si, který den v týdnu si chcete aplikovat injekci

Svou týdenní dávku jsem si aplikoval(a) v níže uvedených datech

--	--	--	--

Zde otevřít

Zde odklopit

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neuchovávejte pero s nasazenou jehlou.
Určeno k použití pouze jednou osobou.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Po prvním použití pero uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce. Chraňte před mrazem.
Ponechte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Pero zlikvidujte za 6 týdnů po prvním použití.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/26/2019/004

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kayshild 1,7 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Kayshild 1,7 mg injekce
FlexTouch
semaglutid
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

subkutánní podání
jednou týdně

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 ml
(4 dávky)

6. JINÉ

Novo Nordisk A/S

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Kayshild 2,4 mg injekční roztok v předplněném peru
semaglutid

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY

Jedno předplněné pero obsahuje 9,6 mg semaglutidu ve 3 ml (3,2 mg/ml)

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, propylenglykol, fenol, kyselina chlorovodíková / hydroxid sodný (k úpravě pH), voda pro injekci. Další informace viz příbalová informace.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

injekční roztok

FlexTouch

1 pero a 4 jednorázové jehly (1 pero = 4 dávky)

5. ZPŮSOB A CESTA PODÁNÍ

subkutánní podání

jednou týdně

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Přípravek Kayshild používejte jednou týdně.

Zapište si, který den v týdnu si chcete aplikovat injekci

Svou týdenní dávku jsem si aplikoval(a) v níže uvedených datech

--	--	--	--

Zde otevřít

Zde odklopit

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Neuchovávejte pero s nasazenou jehlou.
Určeno k použití pouze jednou osobou.

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce. Chraňte před mrazem.
Po prvním použití pero uchovávejte při teplotě do 30 °C nebo v chladničce. Chraňte před mrazem.
Ponechte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.
Pero zlikvidujte za 6 týdnů po prvním použití.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO

EU/1/26/2019/005

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Kayshild 2,4 mg

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**ŠTÍTEK PŘEDPLNĚNÉHO PERA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ**

Kayshild 2,4 mg injekce
FlexTouch
semaglutid
s.c.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

subkutánní podání
jednou týdně

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

3 ml
(4 dávky)

6. JINÉ

Novo Nordisk A/S

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: Informace pro pacienta

Kayshild 0,25 mg injekční roztok v předplněném peru
Kayshild 0,5 mg injekční roztok v předplněném peru
Kayshild 1 mg injekční roztok v předplněném peru
Kayshild 1,7 mg injekční roztok v předplněném peru
Kayshild 2,4 mg injekční roztok v předplněném peru
semaglutid

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Kayshild a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kayshild používat
3. Jak se přípravek Kayshild používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Kayshild uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Kayshild a k čemu se používá

Co je přípravek Kayshild

Kayshild je léčivý přípravek, který obsahuje léčivou látku semaglutid. Používá se v kombinaci s dietou a cvičením k léčbě dospělých se steatohepatitidou spojenou s metabolickou dysfunkcí (MASH). Používá se u dospělých se středně pokročilou až pokročilou fibrózou jater (zjizvením) bez cirhózy (závažné, nevratné zjizvení). MASH je stav, kdy se v játrech hromadí tuk, což může vést k zánětu, poškození jater a vzniku zjizvené tkáně.

Léčivá látka v přípravku Kayshild, semaglutid, je podobná přirozeně se vyskytujícímu hormonu zvanému glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1). V játrech působí tak, že snižuje poškození jater, a tento účinek je pravděpodobně způsoben zlepšením metabolických faktorů, jako je snížení tělesné hmotnosti, zlepšení hladin cukru a tuků v krvi a zmírnění zánětu.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Kayshild používat

Nepoužívejte přípravek Kayshild

- jestliže jste alergický(á) na semaglutid nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Před použitím přípravku Kayshild se poraďte se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Použití přípravku Kayshild se nedoporučuje, pokud:

- máte diabetes (cukrovku) 1. typu,
- máte závažně sníženou funkci ledvin,
- máte středně nebo závažně sníženou funkci jater a MASH,
- máte těžké srdeční selhání,
- máte diabetické oční onemocnění (retinopatii).

S přípravkem Kayshild jsou nedostatečné zkušenosti u pacientů:

- starších 75 let,
- se středně nebo závažně sníženou funkcí jater,
- se zánětlivým onemocněním střev,
- s MASH a indexem tělesné hmotnosti (BMI) nižším než 25 kg/m² (nebo BMI nižším než 23 kg/m² u Asijců).

Pokud se Vás týká některý z výše uvedených případů, poraďte se se svým lékařem.

Pokud víte, že máte podstoupit chirurgický zákrok, při němž budete v anestezii (uspání), informujte lékaře, že používáte přípravek Kayshild.

- **Dehydratace**

Během léčby přípravkem Kayshild můžete mít pocit na zvracení (nauzea) nebo můžete zvracet nebo mít průjem. Tyto nežádoucí účinky mohou způsobit dehydrataci (ztrátu tekutin). Je důležité pít dostatečné množství tekutin, aby se předešlo dehydrataci. Je to zejména důležité, pokud máte potíže s ledvinami. Pokud máte jakékoli otázky či obavy, poraďte se se svým lékařem.

- **Zánět slinivky břišní**

Pokud máte silné a přetrvávající bolesti v oblasti žaludku (viz bod 4), ihned navštivte svého lékaře, protože by to mohla být známka zánětu slinivky břišní (akutní pankreatitidy).

- **Lidé s diabetem 2. typu**

Přípravek Kayshild nemůže být používán jako náhrada za inzulin. Nepoužívejte přípravek Kayshild v kombinaci s jinými léčivými přípravky, které obsahují agonisty receptoru GLP-1 (např. liraglutid, dulaglutid, exenatid nebo lixisenatid).

- **Nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie)**

Při kombinaci derivátů sulfonylmočoviny nebo inzulinu s přípravkem Kayshild se může zvýšit riziko nízké hladiny cukru v krvi (hypoglykemie). Varovné známky nízké hladiny cukru v krvi najdete v bodě 4. Lékař Vás může požádat o vyšetření hladiny cukru v krvi. To pomůže lékařovi při rozhodování, zda je nutno dávku derivátů sulfonylmočoviny nebo inzulinu změnit, aby se snížilo riziko nízké hladiny cukru v krvi.

- **Diabetické oční onemocnění (retinopatie)**

Pokud máte diabetické oční onemocnění a používáte inzulin, může tento léčivý přípravek vést ke zhoršení Vašeho zraku, což může vyžadovat léčbu. Rychlé zlepšení kontroly hladiny cukru v krvi může vést k dočasnému zhoršení poruchy zraku způsobené diabetem. Pokud máte diabetické oční onemocnění a zaznamenáte problémy s očima během léčby tímto přípravkem, poraďte se se svým lékařem.

- **Náhlé změny zraku**

Pokud během léčby tímto léčivým přípravkem zaznamenáte náhlou ztrátu zraku nebo rychlé zhoršení zraku, neprodleně kontaktujte svého lékaře. Mohlo by se jednat o velmi vzácný nežádoucí účinek zvaný neareritická přední optická ischemická neuropatie (NAION) (viz bod 4: Závažné nežádoucí účinky). Lékař Vám může doporučit oční vyšetření a možná budete muset léčbu tímto přípravkem ukončit.

- **Pacienti s opožděným vyprazdňováním žaludku (gastroparéza)**

Pokud trpíte pomalým (opožděným) vyprazdňováním žaludku (tzv. gastroparézou), může používání přípravku Kayshild vést k závažným nebo těžkým gastrointestinálním nežádoucím účinkům. Před použitím přípravku Kayshild se poraďte se svým lékařem.

Děti a dospívající

Bezpečnost a účinnost přípravku Kayshild u dětí a dospívajících do 18 let nebyly dosud zkoumány a nedoporučuje se v této věkové skupině přípravek Kayshild používat.

Další léčivé přípravky a přípravek Kayshild

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

Informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru zejména v případě, že užíváte léky obsahující:

- warfarin nebo jiné podobné léčivé přípravky užívané ústy ke snížení srážlivosti krve (perorální antikoagulantia). Při zahájení léčby např. warfarinem nebo podobnými přípravky mohou být nutné časté krevní testy k ověření srážlivosti krve.

Těhotenství a kojení

Tento přípravek se nemá používat během těhotenství, protože není známo, zda může mít vliv na nenarozené dítě. Proto se při používání tohoto přípravku doporučuje používat antikoncepci. Pokud si přejete otěhotnět, tento přípravek přestaňte používat alespoň dva měsíce předem. Pokud otěhotníte nebo jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět během používání tohoto přípravku, ihned se poraďte se svým lékařem, protože bude nutné Vaši léčbu ukončit.

Tento přípravek nepoužívejte, jestliže kojíte, protože není známo, zda přechází do mateřského mléka.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Je nepravděpodobné, že by přípravek Kayshild ovlivňoval schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Někteří pacienti mohou při používání přípravku Kayshild pociťovat závratě, hlavně během prvních 4 měsíců léčby (viz bod 4). Pokud pociťujete závratě, buďte při řízení nebo obsluhování strojů obzvláště opatrný(á). Pokud potřebujete jakékoli další informace, poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Lidé s diabetem 2. typu

Jestliže používáte tento přípravek v kombinaci s deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulinem, může se u Vás vyskytnout nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie), která může snižovat Vaši schopnost se soustředit. Neříd'te ani neobsluhujte stroje, pokud se objeví jakékoli známky nízké hladiny cukru v krvi. Informace týkající se zvýšeného rizika nízké hladiny cukru v krvi najdete v bodě 2, „Upozornění a opatření“, a informace o varovných známkách nízké hladiny cukru v krvi najdete v bodě 4. Další informace Vám sdělí lékař.

Přípravek Kayshild obsahuje sodík

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

3. Jak se přípravek Kayshild používá

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Kolik přípravku se používá

Doporučená dávka je 2,4 mg podávaná jednou týdně.

Vaše léčba započne nízkou dávkou, která se bude postupně v průběhu 16 týdnů léčby zvyšovat.

- Při prvním zahájení používání přípravku Kayshild je počáteční dávka 0,25 mg jedenkrát týdně.
- Lékař Vás poučí, abyste postupně zvyšoval(a) dávku každé 4 týdny, dokud nedosáhnete doporučené dávky 2,4 mg jedenkrát týdně.
- Po dosažení doporučené dávky 2,4 mg tuto dávku dále nezvyšujte.
- Pokud Vás bude výrazně omezovat pocit na zvracení (nauzea) nebo je zvracení, poraďte se se svým lékařem o odložení zvýšení dávky nebo o snížení na předchozí dávku, dokud se příznaky nezlepší.

Obvykle se doporučuje postupovat podle níže uvedené tabulky.

Zvyšování dávky	Týdenní dávka
1.–4. týden	0,25 mg
5.–8. týden	0,5 mg
9.–12. týden	1 mg
13.–16. týden	1,7 mg
Od 17. týdne	2,4 mg

Lékař bude pravidelně posuzovat Vaši léčbu.

Jak se přípravek Kayshild podává

Přípravek Kayshild se podává injekcí pod kůži (subkutánní injekce). Neaplikujte si injekci do žíly ani do svalu.

- Nejvhodnějšími místy k aplikaci injekce jsou přední část nadloktí, stehna nebo břicho.
- Než použijete pero poprvé, lékař, lékárník nebo zdravotní sestra Vám ukáží, jak jej používat.

Podrobné pokyny, jak se pero používá, jsou uvedeny na druhé straně této příbalové informace.

Lidé s diabetem 2. typu

Sdělte svému lékaři, že máte diabetes 2. typu. Lékař Vám může upravit dávku antidiabetik (léků k léčbě diabetu) tak, aby se zabránilo nízkým hladinám cukru v krvi.

Kdy se přípravek Kayshild používá

- Tento přípravek se používá jednou týdně, a pokud je to možné, vždy ve stejný den v týdnu.
- Injekci si můžete aplikovat kdykoli v průběhu dne, bez ohledu na jídlo.

V případě potřeby můžete den podávání týdenní injekce tohoto přípravku změnit, pokud od poslední injekce uplynuly alespoň 3 dny. Po zvolení nového dne podávání pokračujte v týdenním dávkování.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Kayshild, než jste měl(a)

Sdělte to okamžitě svému lékaři. Mohou se u Vás objevit nežádoucí účinky jako pocit na zvracení (nauzea), zvracení nebo průjem, což může způsobovat dehydrataci (ztrátu tekutin).

Jestliže jste zapomněl(a) použít Kayshild

Jestliže jste si zapomněl(a) aplikovat dávku a:

- je to 5 nebo méně dnů od doby, kdy jste měl(a) přípravek Kayshild použít, použijte jej hned, jak si na to vzpomenete. Pak si aplikujte injekci s další dávkou v plánovaný den jako obvykle.
- je to více než 5 dnů od doby, kdy jste měl(a) přípravek Kayshild použít, vynechejte zapomenutou dávku. Pak si aplikujte injekci s další dávkou v další plánovaný den jako obvykle.

Nezdvojnásobujte následující dávku, abyste nahradil(a) vynechanou dávku.

Jestliže jste přestal(a) používat přípravek Kayshild

Nepřestávejte používat tento přípravek, aniž byste se poradil(a) se svým lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Závažné nežádoucí účinky

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- Komplikace diabetického očního onemocnění (diabetická retinopatie). Jestliže máte diabetes, musíte informovat svého lékaře, pokud během léčby tímto přípravkem pocítíte problémy se zrakem, jako například změny vidění.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- Zánět slinivky břišní (akutní pankreatitida). Známky zánětu slinivky břišní mohou zahrnovat silnou a dlouhotrvající bolest žaludku, bolest může postupovat do zad. Pokud se u Vás takové příznaky objeví, musíte okamžitě navštívit lékaře.

Vzácné (mohou postihnout až 1 z 1 000 osob)

- Závažné alergické reakce (anafylaktické reakce, angioedém). Pokud se u Vás objeví příznaky, jako jsou dýchací potíže, otoky, točení hlavy, zrychlený srdeční tep, pocení a ztráta vědomí, nebo rychlé otoky pod kůží v místech, jako je obličej, hrdlo, paže a nohy, které mohou být život ohrožující, pokud otok hrdla blokuje dýchací cesty, vyhledejte ihned lékařskou pomoc a informujte svého lékaře.

Velmi vzácné (mohou postihnout až 1 z 10 000 osob)

- Oční onemocnění zvané nearteritická přední optická ischemická neuropatie (NAION), které může způsobit nebolestivou ztrátu zraku na jednom z očí. Pokud zaznamenáte náhlé nebo postupné zhoršování zraku, musíte okamžitě kontaktovat svého lékaře (viz bod 2: „Náhlé změny zraku“).

Není známo (z dostupných údajů nelze četnost určit)

- Neprůchodnost střev. Těžká forma zácpy s dalšími příznaky, jako je bolest žaludku, nadýmání, zvracení atd.

Další nežádoucí účinky

Velmi časté (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- bolest hlavy
- pocit na zvracení (nauzea)
- zvracení
- průjem
- zácpa
- bolest žaludku
- pocit slabosti nebo únavy

– objevují se hlavně během postupného zvyšování dávky a obvykle v průběhu času odezní.

Časté (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- pocit závratě
- podráždění žaludku či porucha trávení
- říhání
- plynatost (nadýmání)
- vzednutí břicha
- zánět žaludku (gastritida) – známky zahrnují bolest žaludku, pocit na zvracení (nauzea) nebo zvracení
- reflux (návrat žaludečního obsahu zpět do jícnu) nebo pálení žáhy – rovněž označované jako „gastroezofageální refluxní choroba“
- žlučové kameny
- vypadávání vlasů
- reakce v místě injekce
- změna citlivosti kůže
- opožděné vyprazdňování žaludku
- zvýšení hladin enzymů slinivky břišní (např. lipázy) zjištěné při vyšetření krve
- zánět žaludku a střev (gastroenteritida)
- nízký krevní tlak
- změna ve vnímání chuti jídla nebo pití
- nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie) u pacientů s diabetem 2. typu

Varovné známky nízké hladiny cukru v krvi se mohou objevit náhle. Mohou zahrnovat: studený pot, chladnou bledou pokožku, bolest hlavy, rychlý srdeční tep, pocit na zvracení (nauzea) nebo pocit velkého hladu, změny vidění, pocit ospalosti nebo slabosti, pocit nervozity, úzkosti nebo zmatenosti, potíže s koncentrací nebo třes.

Lékař Vám řekne, jak nízkou hladinu cukru v krvi léčit a co dělat, když zaznamenáte tyto varovné známky.

Nízká hladina cukru v krvi u Vás může nastat s větší pravděpodobností, pokud také používáte deriváty sulfonylmočoviny nebo inzulin. Před tím, než začnete používat tento přípravek, Vám může lékař snížit dávku těchto léků.

Méně časté (mohou postihnout až 1 ze 100 osob)

- rychlá tepová frekvence
- zvýšení hladin enzymů slinivky břišní (např. amylázy) zjištěné při vyšetření krve
- pocit závratě nebo točení hlavy ve stoje nebo při vstávání ze sedu kvůli poklesu krevního tlaku

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Kayshild uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku pera a na krabičce za „EXP“. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Před otevřením

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Neuchovávejte v blízkosti chladicího zařízení.

Během používání

- Pero můžete uchovávat při teplotě do 30 °C nebo v chladničce (2 °C – 8 °C) mimo dosah chladicího zařízení po dobu 6 týdnů. Chraňte přípravek Kayshild před mrazem a nepoužívejte jej, pokud byl zmrazen.
- Pokud pero nepoužíváte, ponechte uzávěr na peru, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že roztok není čirý a bezbarvý.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Kayshild obsahuje

- Léčivou látkou je semaglutid.

Kayshild 0,25 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 1 mg semaglutidu v 1,5 ml (0,68 mg/ml).

Kayshild 0,5 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 2 mg semaglutidu ve 3 ml (0,68 mg/ml).

Kayshild 1 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 4 mg semaglutidu ve 3 ml (1,34 mg/ml).

Kayshild 1,7 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 6,8 mg semaglutidu ve 3 ml (2,27 mg/ml).

Kayshild 2,4 mg injekční roztok

Jedno předplněné pero obsahuje 9,6 mg semaglutidu ve 3 ml (3,2 mg/ml).

- Dalšími složkami jsou dihydrát hydrogenfosforečnanu sodného, fenol, hydroxid sodný / kyselina chlorovodíková (k úpravě pH), voda pro injekci. Informace o sodíku viz také bod 2 „Přípravek Kayshild obsahuje sodík“.

Jak přípravek Kayshild vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Kayshild je čirý a bezbarvý injekční roztok v předplněném peru.

Jedno předplněné pero obsahuje čtyři (4) dávky. Po aplikování 4 dávek může v peru zůstat zbytek roztoku, i když byl podán správně. Jakýkoli zbylý roztok je pro dávku nedostatečný a pero je třeba zlikvidovat.

Velikost balení: 1 předplněné pero a 4 jednorázové jehly NovoFine Plus.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.
Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Další zdroje informací

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

Návod k použití přípravku Kayshild

Než začnete pero Kayshild jednou týdně používat, **vždy si pečlivě přečtěte tento návod** a poradte se se svým lékařem, zdravotní sestrou nebo lékárníkem, jak si přípravek Kayshild správně injekčně aplikovat.

Pero Kayshild je pero s nastavitelnou dávkou, které **obsahuje čtyři dávky přípravku Kayshild, které Vám byly předepsány, což odpovídá čtyřem týdenním dávkám.**

Použijte prosím tabulku na vnitřní straně víčka krabičky, abyste měl(a) přehled o tom, kolik injekcí jste aplikoval(a) a kolik dávek zbývá v peru.

Přípravek Kayshild se dodává v pěti různých variantách per, z nichž každá obsahuje jednu z následujících předepsaných dávek semaglutidu:

0,25 mg

0,5 mg

1 mg

1,7 mg

2,4 mg

Vždy nejprve zkontrolujte štítek pera a ujistěte se, že obsahuje dávku přípravku Kayshild, která Vám byla předepsána.

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

Balení obsahuje:

- Pero Kayshild
- 4 jehly NovoFine Plus
- Příbalová informace

Pero Kayshild (příklad)

Upozornění: Vaše pero se může od příkladu na obrázcích lišit velikostí a štítek pera se může lišit barvou. Tento návod platí pro všechna pera Kayshild.



Jehla NovoFine Plus (příklad)

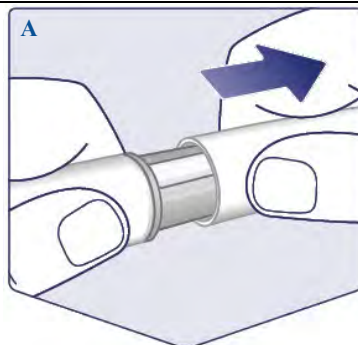


1. Připravte si pero a novou jehlu

Zkontrolujte si název a dávku na peru, abyste se ujistil(a), že obsahuje dávku přípravku Kayshild, která Vám byla předepsána.

Sejměte uzávěr pera.

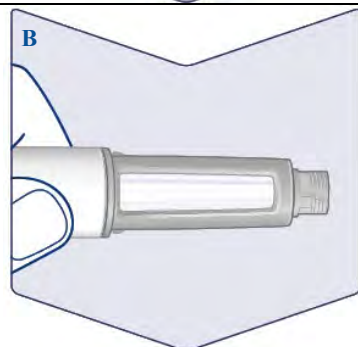
(Viz obrázek A).



Zkontrolujte, zda je roztok v peru čirý a bezbarvý.

Podívejte se skrz okénko pera. Pokud se zdá, že je přípravek Kayshild zakalený nebo zabarvený, pero nepoužívejte.

(Viz obrázek B).

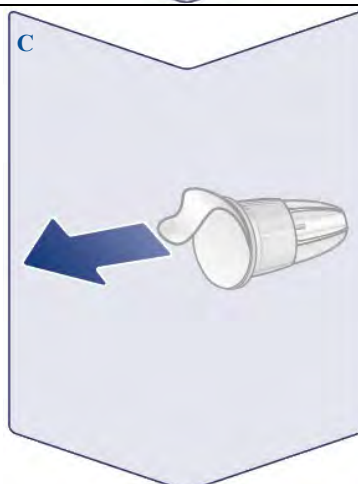


Pro aplikaci každé injekce vždy používejte novou jehlu.

Až budete připraveni k aplikaci injekce, **vezměte si jehlu.** Zkontrolujte, zda papírový kryt a vnější kryt jehly nejsou poškozené. Pokud je viditelné jakékoli poškození, mohla by být ovlivněna sterilita. Zlikvidujte ji a použijte novou jehlu.

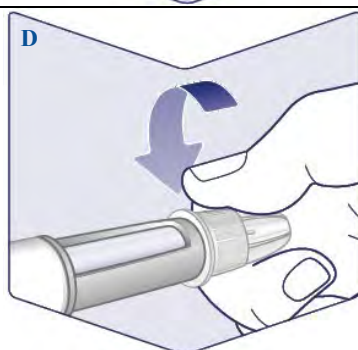
Odtrhněte papírový kryt.

(Viz obrázek C).



Nasad'te jehlu rovně na pero. Našroubujte ji na doraz.

(Viz obrázek D).



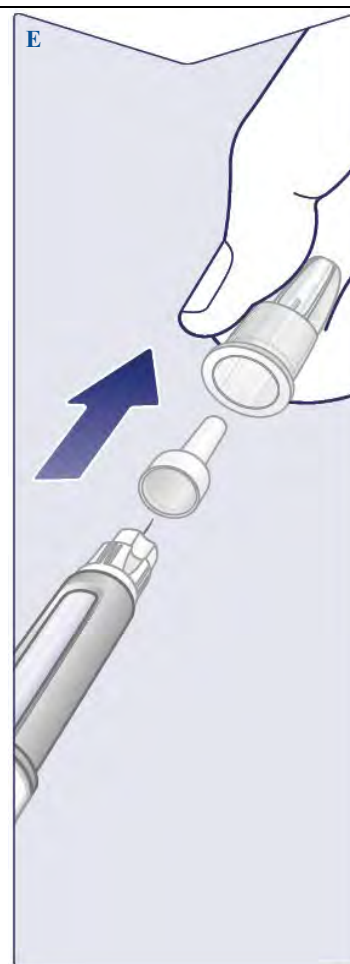
Jehla má dva kryty. Oba kryty musíte odstranit. Pokud zapomenete odstranit oba kryty, nevstříknete žádný roztok přípravku Kayshild.

Sejměte vnější kryt jehly a ponechte si jej pro pozdější potřebu. Budete jej potřebovat k bezpečnému sejmutí jehly z pera po aplikaci injekce.

Sejměte vnitřní kryt jehly a zlikvidujte jej. Na hrotu jehly se může objevit kapka přípravku Kayshild. Pokud používáte nové pero poprvé, musíte ještě zkontrolovat průtok přípravku Kayshild. Viz bod „U každého nového pera zkontrolujte průtok“.

Nikdy nepoužívejte ohnuté ani poškozené jehly. Další informace o manipulaci s jehlami naleznete v části „O jehlách“ pod tímto návodem.

(Viz obrázek E).



U každého nového pera zkontrolujte průtok

Pokud pero Kayshild již používáte, přejděte k části „2. Nastavte si dávku“.

Průtok přípravku Kayshild zkontrolujte pouze před **aplikací první injekce každým novým perem.**

Otáčejte voličem dávky, dokud se nezobrazí symbol kontroly průtoku (■ ■ ▬).

(Viz obrázek F).



Ujistěte se, že je symbol kontroly průtoku proti ukazateli dávky.

(Viz obrázek G).



Zkontrolujte průtok

Držte pero tak, aby jehla směřovala vzhůru.

Stiskněte a podržte dávkovací tlačítko, dokud se počítadlo dávky nevrátí na symbol **0**.

Symbol **0** musí být proti ukazateli dávky.

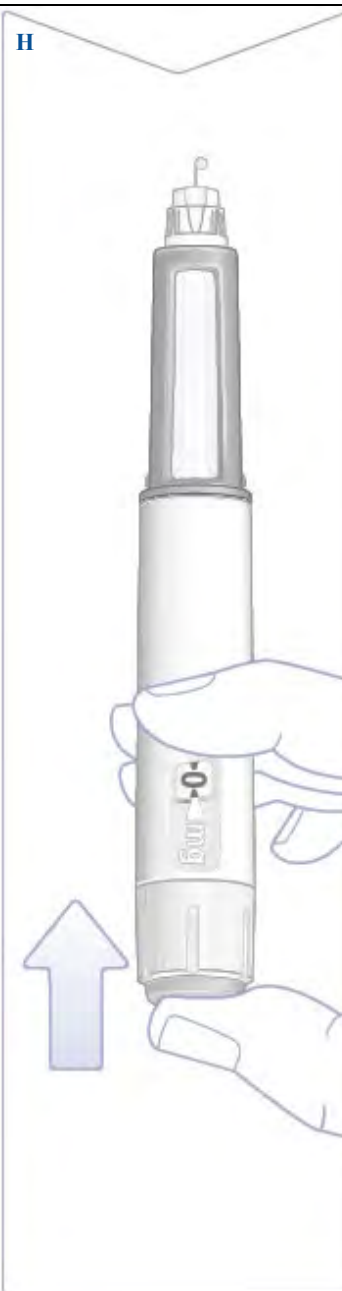
Na hrotu jehly by se měla objevit kapka přípravku Kayshild. Tato kapka značí, že je pero připraveno k použití.

Pokud se kapka neobjeví, zkontrolujte průtok znovu. **Postup opakujte nejvýše dvakrát.**

Jestliže ani poté kapku neuvidíte, **vyměňte jehlu a ještě jednou zkontrolujte průtok.**

Pokud se kapka přípravku Kayshild stále neobjevuje, **pero nepoužívejte.**

(Viz obrázek H).



2. Nastavte si dávku

Otáčejte voličem dávky, dokud se **počítadlo dávky nezastaví** a **nezobrazí předepsanou dávku**.

(Viz obrázek I).



Prerušovaná čára (I) v počítadle dávky Vás navede k Vaší dávce.

Volič dávky různě cvaká podle toho, zda jím otáčíte vpřed, vzad nebo pokud přejedete svou dávkou. Při každém otočení voličem dávky uslyšíte „cvaknutí“. Dávku nenastavujte podle počtu cvaknutí, které slyšíte.

(Viz obrázek J).



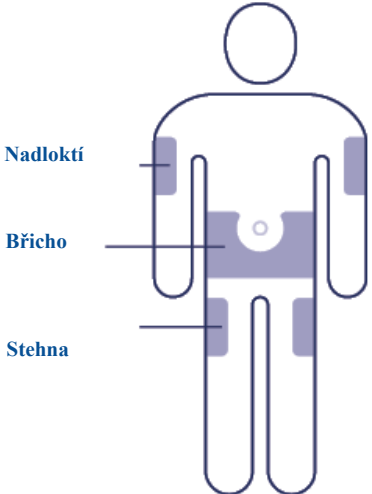
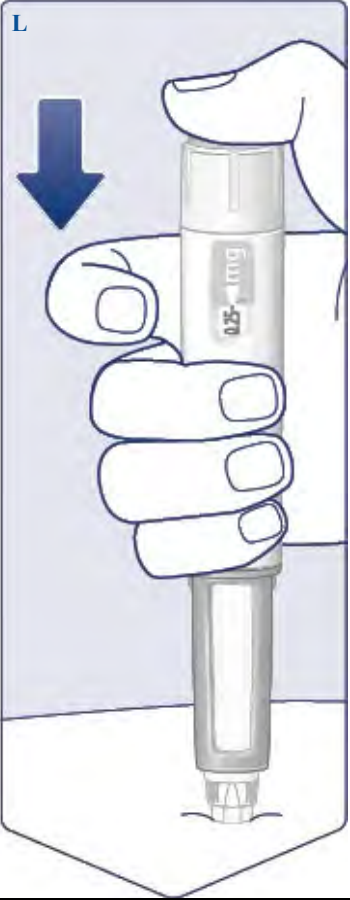
Jakmile je dávka, která Vám byla předepsána, proti ukazateli dávky, zvolil(a) jste svou dávku. Na tomto obrázku

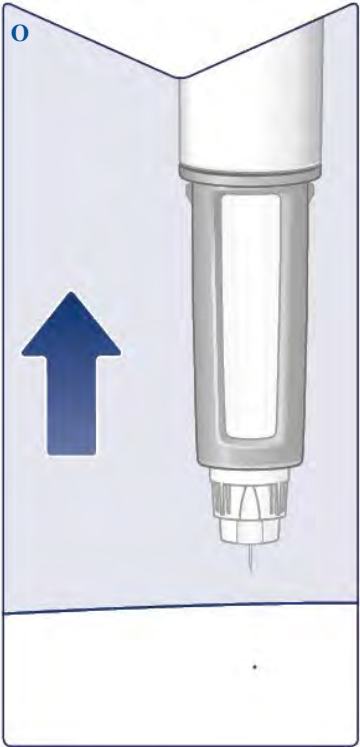
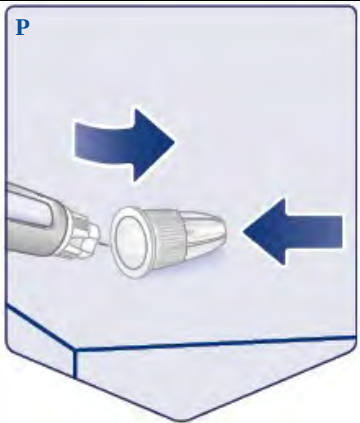
je jako příklad uvedena dávka **0,25 mg**.

Pokud se počítadlo zastaví dříve, než dosáhnete dávky, která Vám byla předepsána, přečtěte si část „**Máte dost přípravku Kayshild?**“ pod tímto návodem.

(Viz obrázek K).



Zvolte místo vpichu injekce Zvolte místo v nadloktí nebo na stehně či břiše (ve vzdálenosti alespoň 5 cm od pupku). K aplikaci injekce můžete každý týden používat stejnou oblast těla, ale dbejte na to, abyste ji neaplikoval(a) do stejného místa jako naposledy.	 Nadloktí Břicho Stehna
3. Aplikace dávky Zaveďte jehlu do kůže. Ujistěte se, že vidíte na počítadlo dávky. Nezakrývejte jej prsty. Mohlo by to vést k přerušení aplikace. (Viz obrázek L).	 L
Stiskněte a podržte dávkovací tlačítko, dokud se na počítadle dávky neobjeví symbol -0-. (Viz obrázek M). Stále držte stisknuté dávkovací tlačítko s jehlou zavedenou v kůži a pomalu počítejte do šesti. Symbol -0- musí být proti ukazateli dávky. Jakmile se počítadlo dávky vrátí na symbol -0-, je možné, že uslyšíte nebo ucítíte cvaknutí. (Viz obrázek N).	 M

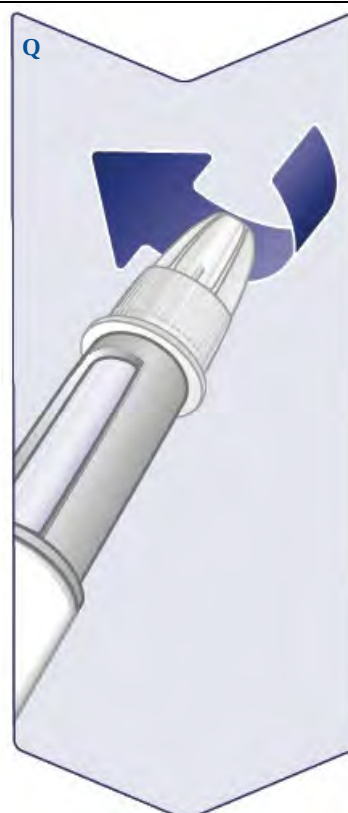
	N Počítejte pomalu 1-2-3-4-5-6
Vytáhněte jehlu z kůže. Pokud jehlu vytáhnete dříve, může z hrotu jehly uniknout proud přípravku Kayshild, a nedojde tak k podání celé dávky. Pokud se v místě vpichu injekce objeví krev, zastavte krvácení lehkým stlačením v dané oblasti. Po aplikaci injekce můžete na hrotu jehly vidět kapku přípravku Kayshild. To je normální a nemá to na Vaši dávku vliv. (Viz obrázek O).	O 
4. Po podání injekce Na rovném povrchu zaveďte hrot jehly do vnějšího krytu jehly, aniž byste se dotkli jehly nebo vnějšího krytu jehly. Po zakrytí jehly opatrně vnější kryt jehly zcela dotlačte. (Viz obrázek P).	P 

Odšroubujte jehlu a opatrně ji zlikvidujte podle pokynů svého lékaře, zdravotní sestry, lékárníka nebo místních úřadů.

Nikdy nezkoušejte nasadit vnitřní kryt jehly zpět na jehlu. Mohl(a) byste se jehlou poranit.

Po každé aplikaci jehlu vždy okamžitě zlikvidujte, čímž lze zamezit ucpání jehel, kontaminaci, infekci a nepřesnému dávkování. **Pero nikdy neuchovávejte s nasazenou jehlou.**

(Viz obrázek Q).



Po každém použití **na pero nasad'te uzávěr**, aby byl přípravek Kayshild chráněn před světlem.

(Viz obrázek R).



Jakmile je pero prázdné, zlikvidujte jej (bez nasazené jehly) podle pokynů svého lékaře, zdravotní sestry, lékárníka nebo místních úřadů.

Uzávěr pera a prázdnou krabičku lze vyhodit do komunálního odpadu.

O jehlách Jak poznat ucpanou nebo poškozenou jehlu • Pokud se symbol  neobjeví na počítadle dávky ani po nepřetržitém stisknutí dávkovacího tlačítka, je možné, že jste použil(a) ucpanou nebo poškozenou jehlu. • V takovém případě jste si neaplikoval(a) žádný přípravek Kayshild, ačkoli se počítadlo dávky posunulo z původní dávky, kterou jste nastavil(a). Co dělat s ucpanou jehlou Vyměňte jehlu podle pokynů v kroku „1. Připravte si pero a novou jehlu“ a přejděte ke kroku „2. Nastavte si dávku“.	
Péče o pero S perem zacházejte opatrně. Hrubé zacházení nebo nesprávné použití pera může způsobit nepřesné dávkování. Pokud k tomu dojde, může se stát, že se u Vás zamýšlený účinek přípravku Kayshild nedostaví. • Přečtěte si podmínky k uchovávání pera na zadní straně této příbalové informace. • Neaplikujte si přípravek Kayshild, pokud byl vystaven přímému slunečnímu světlu. • Nevystavujte přípravek Kayshild mrazu a nikdy si přípravek Kayshild neaplikujte, pokud byl zmrazen. Pero zlikvidujte. • Nenechte pero spadnout na tvrdý povrch, ani s ním o takový povrch neklepejte. • Nepokoušejte se pero znovu naplnit. Po vyprázdnění se musí zlikvidovat. • Nepokoušejte se pero opravovat ani jej rozebírat. • Nevystavujte pero prachu, nečistotám ani tekutinám. • Pero neumývejte, nenamáčejte ani nepromazávejte. Lze jej očistit hadříkem navlhčeným slabým čisticím prostředkem.	
Máte dost přípravku Kayshild? Pokud se počítadlo dávky zastaví před dosažením předepsané dávky, množství přípravku Kayshild nestačí na celou dávku. Pero zlikvidujte a použijte nové pero Kayshild.	
 Důležité informace • Aplikujte pouze jednu dávku přípravku Kayshild jednou týdně. Nebudete-li přípravek Kayshild používat dle předpisu, může se stát, že se u Vás zamýšlený účinek tohoto léku nedostaví. • Pokud používáte více než jeden typ injekčně podávaného léku, je velmi důležité před použitím zkontrolovat název a dávku na štítku pera. • Nepoužívejte pero bez pomoci, pokud máte špatný zrak a nejste schopni (schopna) řídit se tímto návodem. Požádejte o pomoc osobu, která má dobrý zrak a zkušenosti s používáním pera s přípravkem Kayshild. • Pero a jehly vždy uchovávejte mimo dohled a dosah ostatních, zejména dětí. • Své pero ani jehly nikdy nesdílejte s dalšími osobami. • Jehly jsou určeny pouze k jednorázovému použití. Jehly nikdy nepoužívejte opakovaně, protože by to mohlo vést k ucpaní jehel, kontaminaci, infekci, a nepřesnému dávkování.	

- Pečující osoby **musí být při manipulaci s jehlami velmi opatrné**, aby zabránili náhodnému poranění jehlou a infekci.

PŘÍLOHA IV

ZÁVĚRY O UDĚLENÍ PODMÍNEČNÉ REGISTRACE PŘEDLOŽENÉ EVROPSKOU AGENTUROU PRO LÉČIVÉ PŘÍPRAVKY

Závěry předložené Evropskou agenturou pro léčivé přípravky:

- **Podmínečná registrace přípravku**

Výbor CHMP posoudil žádost a je toho názoru, že poměr přínosů a rizik je příznivý, a proto doporučuje, aby přípravku byla udělena podmíněčná registrace, jak je podrobněji popsáno v Evropské veřejné zprávě o hodnocení.