

**ANHANG I**

**ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kayshild 0,25 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Kayshild 0,5 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Kayshild 1 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Kayshild 1,7 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Kayshild 2,4 mg Injektionslösung im Fertigpen

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

### Kayshild 0,25 mg Injektionslösung

Jeder Fertigpen enthält 1 mg Semaglutid\* in 1,5 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 0,68 mg Semaglutid\*. Ein Fertigpen enthält 4 Dosen zu 0,25 mg.

### Kayshild 0,5 mg Injektionslösung

Jeder Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid\* in 3 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 0,68 mg Semaglutid\*. Ein Fertigpen enthält 4 Dosen zu 0,5 mg.

### Kayshild 1 mg Injektionslösung

Jeder Fertigpen enthält 4 mg Semaglutid\* in 3 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 1,34 mg Semaglutid\*. Ein Fertigpen enthält 4 Dosen zu 1 mg.

### Kayshild 1,7 mg Injektionslösung

Jeder Fertigpen enthält 6,8 mg Semaglutid\* in 3 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 2,27 mg Semaglutid\*. Ein Fertigpen enthält 4 Dosen zu 1,7 mg.

### Kayshild 2,4 mg Injektionslösung

Jeder Fertigpen enthält 9,6 mg Semaglutid\* in 3 ml Lösung. 1 ml Lösung enthält 3,2 mg Semaglutid\*. Ein Fertigpen enthält 4 Dosen zu 2,4 mg.

\*Analogon zu humanem Glucagon-like peptide-1 (GLP-1), gentechnisch hergestellt durch rekombinante DNS-Technologie in *Saccharomyces cerevisiae*.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung (Injektion) [FlexTouch]

Klare und farblose isotonische Lösung; pH = 7,4

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Kayshild wird angewendet in Verbindung mit Ernährungsumstellung und Bewegung zur Behandlung von Erwachsenen mit nicht-zirrhotischer, metabolischer Dysfunktion-assoziiertes Steatohepatitis (MASH) mit mittelschwerer bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

#### Dosierung

Die Erhaltungsdosis von 2,4 mg Semaglutid einmal wöchentlich wird ausgehend von einer Anfangsdosis von 0,25 mg erreicht. Um die Wahrscheinlichkeit von gastrointestinalen Symptomen zu verringern, sollte die Dosis über einen Zeitraum von 16 Wochen auf eine Erhaltungsdosis von 2,4 mg einmal wöchentlich erhöht werden (siehe Tabelle 1). Bei erheblichen gastrointestinalen Symptomen ist eine Verzögerung der Dosisescalation oder eine Senkung auf die vorherige Dosis zu erwägen, bis sich die Symptome gebessert haben. Wenn sich die Symptome gebessert haben, sollte versucht werden, die Dosis wieder zu erhöhen.

**Tabelle 1 Dosisescalationsschema**

Dosisescalation	Wöchentliche Dosis
Woche 1–4	0,25 mg
Woche 5–8	0,5 mg
Woche 9–12	1 mg
Woche 13–16	1,7 mg
<b>Erhaltungsdosis</b>	<b>2,4 mg</b>

Höhere wöchentliche Dosen als 2,4 mg werden nicht empfohlen.

#### *Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2*

Wenn die Behandlung mit Semaglutid bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 begonnen wird, sollte eine Dosisreduktion von gleichzeitig angewendetem Insulin oder Insulinsekretagoga (wie Sulfonylharnstoffe) erwogen werden, um das Risiko einer Hypoglykämie zu verringern, siehe Abschnitt 4.4.

#### *Ausgelassene Dosis*

Falls eine Dosis ausgelassen wird, sollte sie so bald wie möglich und innerhalb von 5 Tagen nach dem ursprünglichen Dosistermin verabreicht werden. Wenn mehr als 5 Tage vergangen sind, sollte die ausgelassene Dosis übersprungen werden und die nächste Dosis sollte am regulären, geplanten Tag verabreicht werden. In jedem Fall können Patienten anschließend ihr regelmäßiges, einmal wöchentliches Dosierungsschema wieder aufnehmen. Werden mehrere Dosen ausgelassen, sollte eine Verringerung der Anfangsdosis für die Wiederaufnahme der Behandlung in Betracht gezogen werden.

#### Spezielle Populationen

##### *Ältere Patienten*

Eine Dosisanpassung aufgrund des Alters ist nicht erforderlich. Bei Patienten  $\geq 75$  Jahre sind die therapeutischen Erfahrungen begrenzt.

##### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzt Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Nierenfunktion vor. Semaglutid wird nicht zur Anwendung bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung ( $eGFR < 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>),

einschließlich Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz, empfohlen (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

#### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh A) oder mittelschwerer (Child-Pugh B) Einschränkung der Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Semaglutid bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (Child-Pugh C) vor. Die Anwendung von Semaglutid wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht empfohlen und sollte bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4. und 5.2). Bei Patienten mit MASH und erhaltener Leberfunktion ist das Sicherheitsprofil gut belegt (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit MASH und F4c (Child-Pugh A) liegen nur begrenzte Erfahrungen vor, jedoch mit vergleichbaren Sicherheitsergebnissen wie in Studien bei Patienten mit erhaltener Leberfunktion. Bei Patienten mit MASH und mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion liegen keine Erfahrungen vor.

#### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kayshild bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Subkutane Anwendung.

Kayshild wird einmal wöchentlich zu einem beliebigen Zeitpunkt zu oder unabhängig von den Mahlzeiten angewendet.

Es wird subkutan in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm injiziert. Die Injektionsstelle kann gewechselt werden. Es darf nicht intravenös oder intramuskulär angewendet werden.

Der Tag der wöchentlichen Anwendung kann bei Bedarf gewechselt werden, solange die Zeit zwischen zwei Dosen mindestens 3 Tage (> 72 Stunden) beträgt. Nach der Auswahl eines neuen Verabreichungstages ist die einmal wöchentliche Dosierung fortzusetzen.

Die Patienten sollten angewiesen werden, vor der Anwendung des Arzneimittels sorgfältig die in der Packungsbeilage enthaltene Bedienungsanleitung zu lesen.

Für weitere Informationen vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

#### Aspiration in Verbindung mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung

Bei Patienten, die GLP-1-Rezeptor-Agonisten erhielten und sich einer Vollnarkose oder einer tiefen Sedierung unterzogen, wurden Fälle von Aspirationspneumonie berichtet. Daher sollte das erhöhte Risiko von verbliebenen Resten von Mageninhalt aufgrund einer verzögerten Magenentleerung (siehe

Abschnitt 4.8) bedacht werden vor der Durchführung von Eingriffen mit Vollnarkose oder tiefer Sedierung.

### Wirkungen auf den Gastrointestinaltrakt und Dehydrierung

Die Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten kann mit gastrointestinalen Nebenwirkungen verbunden sein. Dies sollte bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion berücksichtigt werden, da Übelkeit, Erbrechen und Durchfall zu Dehydrierung führen können, die in seltenen Fällen zu einer Verschlechterung der Nierenfunktion führen kann (siehe Abschnitt 4.8). Patienten, die mit Semaglutid behandelt werden, sollten auf das potenzielle Risiko einer Dehydrierung im Zusammenhang mit gastrointestinalen Nebenwirkungen hingewiesen werden und Vorsichtsmaßnahmen treffen, um einen Flüssigkeitsverlust zu vermeiden.

### Akute Pankreatitis

Akute Pankreatitis wurde unter der Anwendung von GLP-1-Rezeptoragonisten beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer akuten Pankreatitis informiert werden. Wird eine Pankreatitis vermutet, ist Semaglutid abzusetzen; wird diese bestätigt, ist die Behandlung mit Semaglutid nicht wieder aufzunehmen. Bei Patienten, die bereits einmal an Pankreatitis erkrankt waren, ist entsprechende Vorsicht geboten.

Wenn keine anderen Anzeichen und Symptome einer akuten Pankreatitis vorliegen, sind erhöhte Pankreasenzymwerte allein nicht aussagekräftig für eine akute Pankreatitis.

### Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Semaglutid darf nicht als Ersatz für Insulin bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 verwendet werden.

Semaglutid darf nicht in Kombination mit einem anderen GLP-1-Rezeptoragonisten angewendet werden, da dies nicht untersucht wurde und ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer Überdosierung als wahrscheinlich angesehen wird.

### Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Es ist bekannt, dass Insulin und Sulfonylharnstoff Hypoglykämien hervorrufen können. Patienten, die mit Semaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin behandelt werden, können ein erhöhtes Risiko für eine Hypoglykämie haben. Das Risiko einer Hypoglykämie kann durch Reduktion der Sulfonylharnstoff- oder der Insulindosis zu Beginn der Behandlung mit einem GLP-1-Rezeptoragonisten gesenkt werden. Die zusätzliche Anwendung von Kayshild bei Patienten, die mit Insulin behandelt werden, wurde nicht untersucht.

### Diabetische Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Bei Patienten mit diabetischer Retinopathie, die mit Semaglutid behandelt werden, wurde ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Komplikationen der diabetischen Retinopathie beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Eine rasche Verbesserung der Blutzuckerkontrolle war mit einer vorübergehenden Verschlechterung der diabetischen Retinopathie assoziiert, jedoch können andere Mechanismen nicht ausgeschlossen werden. Patienten mit diabetischer Retinopathie, die Semaglutid erhalten, sind engmaschig zu überwachen und gemäß klinischer Leitlinien zu behandeln.

Es liegen keine Erfahrungen mit Kayshild bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und unkontrollierter oder potenziell instabiler diabetischer Retinopathie vor. Die Behandlung mit Kayshild wird für diese Patienten nicht empfohlen.

### Nichtarterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION)

Daten aus epidemiologischen Studien deuten auf ein erhöhtes Risiko für nichtarterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION) während der Behandlung mit Semaglutid hin. Es gibt kein bestimmtes Zeitintervall, in dem sich eine NAION nach Beginn der Behandlung entwickeln kann. Bei

plötzlichem Verlust des Sehvermögens sollte eine augenärztliche Untersuchung erfolgen, falls eine NAION bestätigt wird, sollte die Behandlung mit Semaglutid abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.8).

#### Patienten mit Gastroparese

Bei Patienten, die mit Semaglutid behandelt werden und an Gastroparese leiden, kann es zu schwereren oder schwerwiegenderen gastrointestinalen Nebenwirkungen kommen. Semaglutid sollte bei diesen Patienten mit Vorsicht angewendet werden und bei einer schweren Gastroparese wird Semaglutid nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.8).

#### Nicht untersuchte Populationen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kayshild wurden nicht untersucht bei Patienten:

- mit Diabetes mellitus Typ 1,
- mit schwerer Nierenfunktionsstörung (siehe Abschnitt 4.2),
- mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion und MASH (siehe Abschnitt 4.2),
- mit Herzinsuffizienz des New York Heart Association (NYHA)-Stadium IV.

Eine Anwendung wird bei diesen Patienten nicht empfohlen.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen mit Kayshild bei Patienten vor:

- im Alter von mindestens 75 Jahren oder älter (siehe Abschnitt 4.2),
- mit mittelschwerer oder schwerer Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.2),
- mit entzündlicher Darmerkrankung,
- MASH und BMI < 25 kg/m<sup>2</sup> (oder BMI < 23 kg/m<sup>2</sup> für die asiatische Population).

Eine Anwendung bei diesen Patienten muss mit Vorsicht erfolgen.

#### Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Semaglutid verzögert die Magenentleerung und kann möglicherweise die Resorption von gleichzeitig oral verabreichten Arzneimitteln beeinflussen. Bei 2,4 mg Semaglutid wurde jedoch keine klinisch relevante Wirkung auf die Geschwindigkeit der Magenentleerung beobachtet, was wahrscheinlich auf einen Toleranzeffekt zurückzuführen ist. Semaglutid sollte bei Patienten unter oralen Arzneimitteln, die eine rasche gastrointestinale Resorption erfordern, mit Vorsicht angewendet werden.

#### Warfarin und andere Cumarin-Derivate

Nach Gabe einer Einzeldosis von 25 mg Warfarin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition oder die C<sub>max</sub> von R- und S-Warfarin nicht und die pharmakodynamischen Wirkungen von Warfarin wurden, gemessen am INR-Wert (*International Normalised Ratio*), nicht in klinisch relevantem Maße beeinflusst. Dennoch wurden bei gleichzeitiger Anwendung von Acenocoumarol und Semaglutid Fälle von INR-Senkungen berichtet. Bei Patienten, die mit Warfarin oder anderen Cumarin-Derivaten behandelt werden, wird zu Beginn der Behandlung mit Semaglutid eine häufige Überwachung der INR empfohlen.

#### Paracetamol

Semaglutid verzögert die Geschwindigkeit der Magenentleerung, was anhand der Pharmakokinetik von Paracetamol mit einem standardisierten Mahlzeitentest festgestellt wurde. Die AUC<sub>0-60min</sub> und C<sub>max</sub> von Paracetamol waren nach der gleichzeitigen Gabe von 1 mg Semaglutid um 27 % bzw. 23 % vermindert. Die Gesamtexposition gegenüber Paracetamol (AUC<sub>0-5h</sub>) blieb unverändert. Bei

Semaglutid wurde keine klinisch relevante Wirkung auf Paracetamol beobachtet. Es ist keine Dosisanpassung von Paracetamol erforderlich, wenn es gemeinsam mit Semaglutid angewendet wird.

### Orale Kontrazeptiva

Eine verminderte Wirkung oraler Kontrazeptiva durch Semaglutid wird nicht erwartet. Semaglutid veränderte die Gesamtexposition gegenüber Ethinylestradiol und Levonorgestrel nicht in klinisch relevantem Maß, wenn ein orales Kombinationsarzneimittel zur Kontrazeption (0,03 mg Ethinylestradiol/0,15 mg Levonorgestrel) gemeinsam mit Semaglutid angewendet wurde. Die Exposition gegenüber Ethinylestradiol wurde nicht beeinflusst; bei der Exposition gegenüber Levonorgestrel im Steady State wurde ein Anstieg um 20 % beobachtet. Die  $C_{\max}$  wurde bei keinem der Wirkstoffe beeinflusst.

### Atorvastatin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 40 mg Atorvastatin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition gegenüber Atorvastatin nicht. Die  $C_{\max}$  von Atorvastatin war um 38 % verringert. Dies wurde als nicht klinisch relevant eingestuft.

### Digoxin

Nach Gabe einer Einzeldosis von 0,5 mg Digoxin veränderte Semaglutid die Gesamtexposition oder die  $C_{\max}$  von Digoxin nicht.

### Metformin

Bei Gabe von 500 mg Metformin zweimal täglich über 3,5 Tage veränderte Semaglutid die Gesamtexposition oder die  $C_{\max}$  von Metformin nicht.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter wird empfohlen, während der Behandlung mit Semaglutid eine Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.5).

### Schwangerschaft

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen nur begrenzte Daten aus der Anwendung von Semaglutid bei Schwangeren vor. Daher darf Semaglutid während der Schwangerschaft nicht angewendet werden. Möchte eine Patientin schwanger werden oder tritt eine Schwangerschaft ein, muss Semaglutid abgesetzt werden. Aufgrund der langen Halbwertszeit (siehe Abschnitt 5.2) muss Semaglutid mindestens 2 Monate vor einer geplanten Schwangerschaft abgesetzt werden.

### Stillzeit

Bei säugenden Ratten wurde Semaglutid in die Muttermilch ausgeschieden. Ein Risiko für ein gestilltes Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Semaglutid darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

### Fertilität

Es ist nicht bekannt, ob Semaglutid eine Auswirkung auf die menschliche Fertilität hat. Semaglutid beeinträchtigte die Fertilität männlicher Ratten nicht. Bei weiblichen Ratten wurde bei Dosen, die mit einem mütterlichen Gewichtsverlust einhergingen, eine Verlängerung des Östrus und eine geringe Abnahme der Anzahl der Ovulationen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Semaglutid hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Schwindel kann jedoch vor allem im Zeitraum der Dosisescalation auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Das Führen von Fahrzeugen und das Bedienen von Maschinen sollten mit Vorsicht ausgeübt werden, wenn Schwindel auftritt.

##### Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2

Wird Semaglutid in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin angewendet, sollten die Patienten angewiesen werden, Maßnahmen zur Hypoglykämievermeidung bei der Teilnahme am Straßenverkehr und beim Bedienen von Maschinen zu treffen (siehe Abschnitt 4.4).

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen während der Behandlung mit Semaglutid in der klinischen Phase-3-Studie zu MASH (ESSENCE, siehe Abschnitt 5.1) waren gastrointestinale Störungen wie Übelkeit (36,1 %), Durchfall (26,8 %), Obstipation (22,1 %) und Erbrechen (18,5 %) sowie Ermüdung/Fatigue (siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 2 sind Nebenwirkungen mit Semaglutid aufgeführt. Die angegebenen Häufigkeiten entsprechen jeweils den höchsten Werten, sofern Unterschiede in den Meldungen zwischen der klinischen Phase-3-Studie zu MASH (ESSENCE, siehe Abschnitt 5.1), den Phase-3a-Studien zur Gewichtsregulierung (STEP 1–4) und Meldungen nach der Markteinführung beobachtet wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); sehr selten ( $< 1/10\ 000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmender Schwere geordnet.

**Tabelle 2 Nebenwirkungen**

MedDRA Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems				Anaphylaktische Reaktion		
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 <sup>a</sup>				
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen <sup>a, b</sup>	Schwindel <sup>b</sup> Dysästhesie <sup>a, c</sup> Dysgeusie <sup>b, c</sup>				
Augenerkrankungen		Diabetische Retinopathie bei Patienten			Nichtarterielle anteriore	

MedDRA Systemorgan-klasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten	Nicht bekannt
		mit Diabetes mellitus Typ 2 <sup>a</sup>			ischämische Optikusneuropathie (NAION) <sup>a,d</sup>	
Herzerkrankungen		Hypotonie	Orthostatische Hypotonie Erhöhte Herzfrequenz <sup>a,c</sup>			
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Erbrechen <sup>a,b</sup> Durchfall <sup>a,b</sup> Obstipation <sup>a,b</sup> Übelkeit <sup>a,b</sup> Abdominalschmerz <sup>b,c</sup>	Gastritis <sup>b,c</sup> Gastroösophageale Refluxkrankheit <sup>b</sup> Dyspepsie <sup>b</sup> Eruktion <sup>b</sup> Flatulenz <sup>b</sup> Abdominelle s Spannungsgefühl <sup>b</sup> Verzögerte Magenentleerung Gastroenteritis Erhöhte Lipase <sup>c</sup>	Akute Pankreatitis <sup>a</sup> Erhöhte Amylase <sup>c</sup>			Darmverschluss <sup>c,d,e</sup>
Leber- und Gallenerkrankungen		Cholelithiasis <sup>a</sup>				
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Haarausfall <sup>a</sup>		Angioödem		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Ermüdung/ Fatigue <sup>b,c</sup>	Reaktionen an der Injektionsstelle <sup>c</sup>				

a) Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ unten

b) Hauptsächlich während der Dosisescalation beobachtet

c) Gruppierte bevorzugte Bezeichnungen

d) Aus Meldungen nach der Markteinführung von anderen vermarkteten Semaglutid-Produkten

e) Gruppierte Bezeichnung, die die bevorzugten Begriffe Darmverschluss, Ileus, Dünndarmverschluss umfasst

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Gastrointestinale Nebenwirkungen*

Die Ereignisse wurden am häufigsten während der Dosisescalation berichtet. In ESSENCE traten unter der Behandlung mit Semaglutid bei 36,1 % der Patienten Übelkeit (12,4 % unter Placebo), bei

26,8 % Durchfall (12,2 % unter Placebo) und bei 18,5 % Erbrechen (5,6 % unter Placebo) auf. Die meisten Ereignisse waren leicht bis mittelschwer und von kurzer Dauer. Obstipation trat bei 22,1 % der mit Semaglutid behandelten Patienten auf (7,8 % unter Placebo) und war leicht bis mittelschwer und von längerer Dauer.

In ESSENCE führten die gastrointestinalen Ereignisse bei 1,6 % der mit Semaglutid behandelten Patienten zu einem dauerhaften Absetzen der Behandlung.

In den Phase-3a-Studien zur Gewichtsregulierung mit 2,4 mg Semaglutid traten im Verlauf des 68-wöchigen Studienzeitraums unter der Behandlung mit Semaglutid bei 43,9 % der Patienten Übelkeit (16,1 % unter Placebo), bei 29,7 % Durchfall (15,9 % unter Placebo) und bei 24,5 % Erbrechen (6,3 % unter Placebo) auf. Die meisten Ereignisse waren leicht bis mittelschwer und von kurzer Dauer. Obstipation trat bei 24,2 % der mit Semaglutid behandelten Patienten auf (11,1 % bei Placebo) und war leicht bis mittelschwer und von längerer Dauer. Bei Patienten, die mit Semaglutid behandelt wurden, betrug die mittlere Dauer der Übelkeit 8 Tage, des Erbrechens 2 Tage, des Durchfalls 3 Tage und der Obstipation 47 Tage.

Gemäß den Daten aus den Phase-3a-Studien zur Gewichtsregulierung mit Semaglutid 2,4 mg können bei Patienten mit mittelschwerer Einschränkung der Nierenfunktion (eGFR  $\geq$  30 bis  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) unter der Behandlung mit Semaglutid vermehrt gastrointestinale Beschwerden auftreten.

Bei Patienten mit Gastroparese können unter der Behandlung mit Semaglutid schwerere oder schwerwiegendere gastrointestinale Nebenwirkungen auftreten.

#### *Akute Pankreatitis*

Die Häufigkeit akuter Pankreatitis betrug in der ESSENCE-Studie 0,4 % für Semaglutid und 0,5 % für Placebo.

Die Häufigkeit von bestätigten Fällen akuter Pankreatitis, die in klinischen Studien der Phase 3a zur Gewichtsregulierung mit Semaglutid 2,4 mg gemeldet wurden, lag bei 0,2 % für Semaglutid beziehungsweise  $<$  0,1 % für Placebo. In SELECT, der kardiovaskulären Endpunktstudie, betrug die Häufigkeit für unabhängig bestätigte akute Pankreatitis 0,2 % für Semaglutid und 0,3 % für Placebo.

#### *Akute Gallensteinerkrankung/Cholelithiasis*

In ESSENCE wurde Cholelithiasis bei 1,4 % der mit Semaglutid behandelten Patienten und bei 0,8 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

In den Studien der Phase 3a zur Gewichtsregulierung mit Semaglutid 2,4 mg wurde unter Behandlung mit Semaglutid Cholelithiasis bei 1,6 % der Patienten gemeldet, und sie führte bei 0,6 % der Patienten zu Cholezystitis. Cholelithiasis und Cholezystitis wurden bei 1,1 % beziehungsweise 0,3 % der mit Placebo behandelten Patienten gemeldet.

#### *Kopfschmerzen*

In ESSENCE wurden Kopfschmerzen bei 8 % der mit Semaglutid behandelten Patienten und bei 6,3 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

In den Studien der Phase 3a zur Gewichtsregulierung mit 2,4 mg Semaglutid wurden Kopfschmerzen bei 12,8 % der mit Semaglutid behandelten Patienten und bei 8,7 % der mit Placebo behandelten Patienten gemeldet.

#### *Haarausfall*

In ESSENCE wurde Haarausfall bei 1,6 % der mit Semaglutid behandelten Patienten und bei 0,5 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

In den Studien der Phase 3a zur Gewichtsregulierung mit 2,4 mg Semaglutid wurde Haarausfall bei 2,5 % der mit Semaglutid behandelten Patienten und bei 1 % der mit Placebo behandelten Patienten gemeldet. Die Ereignisse waren überwiegend von geringem Schweregrad und bildeten sich bei den meisten Patienten bei fortgesetzter Behandlung zurück. Haarausfall wurde häufiger bei Patienten mit einer größeren Gewichtsabnahme ( $\geq$  20 %) gemeldet.

### *Erhöhte Herzfrequenz*

In ESSENCE wurde bei Patienten, die mit Semaglutid behandelt wurden, in Woche 72 ein mittlerer Anstieg von 2 Schlägen pro Minute (bpm) gegenüber einem Ausgangswert von 75 bpm beobachtet. Der Anteil der Teilnehmer mit einem maximalen Anstieg um  $\geq 10$  bpm gegenüber dem Ausgangswert zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Behandlungszeitraums betrug 43,3 % unter Semaglutid 2,4 mg gegenüber 50,4 % in der Placebogruppe.

In den Phase-3a-Studien zur Gewichtsregulierung mit 2,4 mg Semaglutid wurde bei Patienten, die mit Semaglutid behandelt wurden, ein mittlerer Anstieg von 3 bpm gegenüber einem Ausgangswert von 72 bpm beobachtet. Der Anteil der Teilnehmer mit einem Anstieg des Pulses um  $\geq 10$  bpm gegenüber dem Ausgangswert zu einem beliebigen Zeitpunkt während des Behandlungszeitraums betrug 67 % in der Semaglutid-Gruppe gegenüber 50,1 % in der Placebogruppe.

### *Immunogenität*

Entsprechend den potenziell immunogenen Eigenschaften von protein- oder peptidhaltigen Arzneimitteln können Patienten durch die Behandlung mit Semaglutid Antikörper bilden. In ESSENCE war der Anteil der Patienten, deren Test auf gegen Semaglutid gerichtete Antikörper zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn positiv war, gering (0,4 %).

In den Studien der Phase 3a zur Gewichtsregulierung mit Semaglutid 2,4 mg war der Anteil der Patienten, deren Test auf gegen Semaglutid gerichtete Antikörper zu einem beliebigen Zeitpunkt nach Behandlungsbeginn positiv war, gering (2,9 %), und kein Patient hatte am Ende der Studien neutralisierende Antikörper gegen Semaglutid oder Antikörper gegen Semaglutid mit endogener, GLP-1 neutralisierender Wirkung. Während der Behandlung könnte eine hohe Konzentration von Semaglutid möglicherweise die Sensitivität der Tests verringert haben, daher kann das Risiko falscher negativer Ergebnisse nicht ausgeschlossen werden. Bei Teilnehmern, deren Test auf Antikörper während und nach der Behandlung positiv ausfiel, war das Vorhandensein von Antikörpern allerdings vorübergehend und hatte keinen erkennbaren Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit.

### *Dysästhesie*

In ESSENCE wurden Ereignisse im Zusammenhang mit einem Krankheitsbild einer veränderten Hautempfindung wie Parästhesie, Hyperästhesie, Hautschmerzen, empfindliche Haut, Dysästhesie und brennendes Hautgefühl bei 2,9 % der mit Semaglutid behandelten Patienten und 1,5 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

In den Phase-3a-Studien zur Gewichtsregulierung mit Semaglutid 2,4 mg wurden Ereignisse im Zusammenhang mit einem Krankheitsbild einer veränderten Hautempfindung bei 2,1 % der mit Semaglutid 2,4 mg behandelten Patienten und 1,2 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet. In beiden klinischen Entwicklungsprogrammen waren die Ereignisse leicht bis mittelschwer und die meisten Patienten erholten sich während der fortgesetzten Behandlung.

### *Hypoglykämie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2*

In ESSENCE wurde bei 6,1 % (0,068 Ereignisse/Patientenjahr) der mit Semaglutid behandelten Patienten eine klinisch signifikante Hypoglykämie ( $< 3,0$  mmol/l) beobachtet gegenüber 5 % (0,12 Ereignisse/Patientenjahr) der mit Placebo behandelten Patienten. Schwere Hypoglykämie (bei der die Betroffenen auf Fremdhilfe angewiesen sind) wurde unter Semaglutid bei 2,2 % der Patienten (0,015 Ereignisse/Patientenjahr) und unter Placebo bei 0,5 % der Patienten (0,003 Ereignisse/Patientenjahr) berichtet.

In einer Studie der Phase 3a bei Erwachsenen mit Übergewicht oder Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 (STEP 2) wurde bei 6,2 % (0,1 Ereignisse/Patientenjahr) der mit Semaglutid behandelten Teilnehmer eine klinisch signifikante Hypoglykämie beobachtet gegenüber 2,5 % (0,03 Ereignisse/Patientenjahr) der mit Placebo behandelten Teilnehmer. Bei der Behandlung mit Semaglutid wurde eine Hypoglykämie sowohl mit als auch ohne gleichzeitige Anwendung von Sulfonylharnstoff beobachtet. Eine Episode (0,2 % der Patienten, 0,002 Ereignisse/Patientenjahr) wurde bei einem Teilnehmer, der nicht gleichzeitig mit einem Sulfonylharnstoff behandelt wurde, als schwerwiegend gemeldet. Das Risiko einer Hypoglykämie war erhöht, wenn Semaglutid zusammen mit einem Sulfonylharnstoff angewendet wurde.

### *Diabetische Retinopathie bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2*

In einer 2-jährigen klinischen Studie wurden 0,5 mg und 1 mg Semaglutid bei 3 297 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 mit hohem kardiovaskulären Risiko, langer Diabetesdauer und schlecht eingestelltem Blutzucker im Vergleich zu Placebo untersucht. In dieser Studie traten adjudizierte Ereignisse einer Komplikation bei diabetischer Retinopathie bei mehr Patienten unter der Behandlung mit Semaglutid (3 %) als unter Placebo (1,8 %) auf. Dies wurde bei mit Insulin behandelten Patienten mit bekannter diabetischer Retinopathie beobachtet. Der Behandlungsunterschied trat früh auf und blieb während der Studie bestehen.

In ESSENCE wurden Netzhauterkrankungen von 3,1 % der mit Semaglutid behandelten Patienten und von 4,1 % der Patienten berichtet, die Placebo erhielten. Nur wenige Patienten berichteten von diabetischer Retinopathie (1,1 % bzw. 1,4 %).

In einer Phase-3a-Studie bei Erwachsenen mit Übergewicht oder Adipositas und Diabetes mellitus Typ 2 (STEP 2) wurden Netzhauterkrankungen von 6,9 % der mit 2,4 mg Semaglutid behandelten Patienten, 6,2 % der mit 1 mg Semaglutid behandelten Patienten und 4,2 % der Patienten berichtet, die Placebo erhielten. Die Mehrheit der Ereignisse wurde als diabetische Retinopathie (4 %, 2,7 % bzw. 2,7 %) und als nichtproliferative Retinopathie (0,7 %, 0 % bzw. 0 %) gemeldet.

### *Nichtarterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION)*

Die Ergebnisse mehrerer großer epidemiologischer Studien deuten darauf hin, dass die Exposition gegenüber Semaglutid bei Erwachsenen mit Diabetes mellitus Typ 2 mit einem etwa zweifachen Anstieg des relativen Risikos für die Entwicklung einer NAION verbunden ist, was etwa einem zusätzlichen Fall pro 10 000 Behandlungsjahre entspricht.

### Kinder und Jugendliche

Semaglutid wurde bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit MASH nicht untersucht.

In einer klinischen Studie mit Jugendlichen von 12 Jahren bis unter 18 Jahren mit Adipositas oder Übergewicht mit mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung erhielten 133 Patienten Semaglutid. Die Dauer der Studie betrug 68 Wochen.

Insgesamt waren Häufigkeit, Art und Schwere der Nebenwirkungen bei Jugendlichen vergleichbar mit denen, die bei der erwachsenen Bevölkerung beobachtet wurden. Cholelithiasis wurde bei 3,8 % der mit Semaglutid und bei 0 % der mit Placebo behandelten Patienten berichtet.

Es wurden keine Auswirkungen auf das Wachstum oder die pubertäre Entwicklung nach 68 Behandlungswochen festgestellt.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Eine Überdosierung mit Semaglutid kann mit gastrointestinalen Beschwerden verbunden sein, die zu Dehydrierung führen könnten. Im Fall einer Überdosierung ist eine angemessene unterstützende Behandlung entsprechend den klinischen Symptomen des Patienten einzuleiten.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antidiabetika, Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1)-Rezeptoragonisten, ATC-Code: A10BJ06

#### Wirkmechanismus

Semaglutid ist ein GLP-1-Analagon mit einer Sequenzhomologie von 94 % zum humanen GLP-1. Semaglutid wirkt als GLP-1-Rezeptoragonist, der selektiv an den GLP-1-Rezeptor, das Ziel für natives GLP-1, bindet und diesen aktiviert. GLP-1-Rezeptoren sind weit verbreitet im Körper (z. B. Bauchspeicheldrüse, Niere, Gehirn, Herz, Gefäßsystem, Immunsystem und Lunge); sie wurden jedoch nicht auf Leberzellen nachgewiesen.

Der leberspezifische Wirkmechanismus ist multifaktoriell und wird vermutlich durch eine Verbesserung von Stoffwechselfaktoren, einschließlich Gewichtsverlust, verbesserter Glucose- und Lipidstoffwechsel und reduzierte Entzündung, vermittelt. Semaglutid wirkt sich auf die genetischen Signalwege sowohl der Entzündung als auch der Fibrose aus und führt dadurch zu einer günstigen Veränderung des proteomischen Musters einer Person mit MASH. Darüber hinaus senkt Semaglutid die Fettablagerung in der Leber.

Semaglutid reduziert das Körpergewicht durch verminderten Appetit und eine dadurch verringerte Energieaufnahme. Zusätzlich reduziert Semaglutid die Vorliebe für stark fetthaltige Nahrungsmittel.

Außerdem senkt Semaglutid den Blutzuckerspiegel glukoseabhängig durch Stimulation der Insulinsekretion und Senkung der Glucagonsekretion, wenn der Blutzuckerspiegel hoch ist. Der Mechanismus der Blutzuckersenkung geht auch mit einer leicht verlangsamten Entleerung des Magens in der frühen postprandialen Phase einher. Während einer Hypoglykämie verringert Semaglutid die Sekretion von Insulin, vermindert aber nicht die Glucagonsekretion.

Semaglutid hat eine positive Auswirkung auf die Blutfettwerte und führt zu einem niedrigeren systolischen Blutdruck und einer Verringerung von Entzündungen. Darüber hinaus haben Tierstudien gezeigt, dass Semaglutid die Entwicklung von Atherosklerose abmildert und eine entzündungshemmende Wirkung auf das Herz-Kreislauf-System hat.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### *MASH-Krankheitsaktivität*

Semaglutid verbessert Aspekte der MASH-Krankheitsaktivität, indem es Steatose, Entzündungen und Ballonierung gemäß histologischer Beurteilung reduziert. Darüber hinaus verringert Semaglutid die Lebersteatose, gemessen mittels transientser Elastographie (TE) unter Verwendung des *Controlled Attenuation Parameter* (CAP) und *Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction* (MRI-PDFF).

Verbesserungen der Alanin-Transaminase (ALT)- und Aspartat-Aminotransferase (AST)-Spiegel wurden ebenfalls beobachtet.

##### *Leberfibrose*

Semaglutid verringert die Lebersteifigkeit, gemessen mittels TE und reduziert den *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF)-Wert, sowie die Werte des Propeptids des Typ-III-Kollagen-Biomarkers (Pro-C3).

##### *Nüchternlipide*

Semaglutid senkte im Vergleich zu Placebo die Konzentration der Triglyceride um 17 % im Nüchternzustand und verbesserte die HDL-Konzentration um 4,7 %.

### *Glukose- und Insulinsensitivität*

Bei Patienten mit MASH und Diabetes mellitus Typ 2 reduzierte Semaglutid den HbA<sub>1c</sub>-Wert um 1,1 % im Vergleich zu Placebo (0 %).

Bei Patienten mit MASH ohne Diabetes mellitus Typ 2 war die geschätzte Reduktion des *Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance* (HOMA-IR)-Werts unter Semaglutid (-32,5 %) größer als unter Placebo (-0,5 %).

### *Glukoseabhängige Sekretion von Insulin und Glucagon*

Semaglutid senkt hohe Blutglukosewerte durch eine glukoseabhängige Stimulation der Insulinsekretion und Senkung der Glucagonsekretion. Unter Semaglutid war die Insulinsekretionsrate bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 vergleichbar mit der von gesunden Probanden.

Während einer induzierten Hypoglykämie änderte Semaglutid im Vergleich zu Placebo nicht die gegenregulierenden Reaktionen einer erhöhten Glucagonfreisetzung und beeinträchtigte das Absinken des C-Peptids bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 nicht.

### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid wurden in einer Phase-3-Studie (ESSENCE) bei erwachsenen Patienten mit MASH und F2- oder F3-Fibrose untersucht.

ESSENCE ist eine 240-wöchige, randomisierte, multizentrische, doppelverblindete Parallelgruppenstudie. Die teilnehmenden Patienten hatten kurz zuvor oder zu Beginn der Studie eine Leberbiopsie, die eine klinisch signifikante metabolische Dysfunktion-assoziierte steatotische Lebererkrankung (MASLD) belegte, definiert als MASH mit F2- oder F3-Fibrose und einem nichtalkoholischen Fettlebererkrankungsaktivitätsscore (*non-alcoholic fatty liver disease activity score*, NAS)  $\geq 4$  mit einem Wert von 1 oder mehr für Steatose, lobuläre Entzündung und Hepatozytenballonierung. Die Bestimmung der Wirksamkeit basierte auf der Wirkung von Semaglutid auf die Rückbildung der Steatohepatitis (definiert als NAS von 0–1 für Entzündungen, 0 für Ballonierung, und jeglichem Wert für Steatose (nach NASH-CRN)) ohne Verschlechterung der Leberfibrose (Fibrose wird auf der NASH-CRN-Fibroseskala von 0 bis 4 eingestuft) sowie auf einer Verbesserung der Leberfibrose um mindestens eine Stufe (definiert als  $\geq 1$  Grad Verbesserung auf der NASH-CRN-Fibroseskala) ohne Verschlechterung der Steatohepatitis (definiert als kein Anstieg des NAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert für Ballonierung, Entzündung oder Steatose), basierend auf Leberbiopsien nach Behandlungsbeginn, die nach 72 Wochen entnommen wurden. Insgesamt 800 Patienten, die im Verhältnis 2 zu 1 auf Semaglutid (534 Patienten) oder Placebo (266 Patienten) randomisiert wurden, wurden in die Interimsanalyse in Woche 72 aufgenommen. Von diesen hatten gemäß Beurteilung zu Behandlungsbeginn 31,3 % MASH und F2-Fibrose, und 68,8 % hatten MASH und F3-Fibrose. Das Durchschnittsalter betrug 56 Jahre und 25,3 % waren über 65 Jahre alt. 57,1 % waren weiblich. Der mittlere BMI betrug 34,6 kg/m<sup>2</sup>, 6,6 % hatten einen BMI  $< 25$ , 72,8 % einen BMI  $\geq 30$  und 55,9 % hatten Diabetes mellitus Typ 2. Der Ausgangswert für Lebersteifigkeit gemäß TE (geom. Mittelwert) betrug 11,5 kPa, für den ELF-Score (Median) 9,9, für FIB-4 (Median) 1,6, für ALT (geom. Mittelwert) 56,8 Einheiten/l und für AST (geom. Mittelwert) 46,6 Einheiten/l.

In Woche 72 war Semaglutid gegenüber Placebo überlegen hinsichtlich der Rückbildung der Steatohepatitis ohne Verschlechterung der Leberfibrose, der Verbesserung der Leberfibrose ohne Verschlechterung der Steatohepatitis sowie der Rückbildung der Steatohepatitis mit Verbesserung der Leberfibrose (siehe Tabelle 3). Die Behandlung mit Semaglutid führte auch zu einer größeren und anhaltenden Gewichtsabnahme und Verbesserungen in nichtinvasiven leberbezogenen Tests im Vergleich zu Placebo in Woche 72 (siehe Tabelle 3).

Die Wirksamkeit wurde unabhängig von Alter, Geschlecht, ethnischer Zugehörigkeit sowie Fibrotestadium zu Behandlungsbeginn, Leberfunktion, BMI, Vorliegen eines Diabetes mellitus Typ 2 und Grad der Nierenfunktion beobachtet.

**Tabelle 3 ESSENCE: Ergebnisse in Woche 72**

	<b>Semaglutid 2,4 mg</b>	<b>Placebo</b>
Full Analysis Set (N)	534	266
<b>Rückbildung der Steatohepatitis und keine Verschlechterung der Leberfibrose<sup>1</sup></b>		
Anteil (%) der Responder <sup>2</sup>	62,9	34,3
Unterschied (%-Punkt) gegenüber Placebo <sup>3</sup> [95 % KI]	28,6 [21,1; 36,2]*	-
<b>Verbesserung der Leberfibrose und keine Verschlechterung der Steatohepatitis<sup>4</sup></b>		
Anteil (%) der Responder <sup>2</sup>	36,8	22,4
Unterschied (%-Punkt) gegenüber Placebo <sup>3</sup> [95 % KI]	14,4 [7,5; 21,3]*	-
<b>Rückbildung der Steatohepatitis und Verbesserung der Leberfibrose<sup>5</sup></b>		
Anteil (%) der Responder <sup>2</sup>	32,7	16,1
Unterschied (%-Punkt) gegenüber Placebo <sup>3</sup> [95 % KI]	16,5 [10,2; 22,8]*	-
<b>Körpergewicht</b>		
Ausgangswert (kg)	95,4	97,6
Änderung (%) gegenüber Ausgangswert <sup>6</sup>	-10,5	-2,0
Unterschied (%-Punkt) gegenüber Placebo <sup>6</sup> [95 % KI]	-8,5 [-9,5; -7,4]*	-
<b>Lebersteifigkeit gemäß TE</b>		
Patientenanzahl zu Behandlungsbeginn <sup>7</sup>	417	216
Ausgangswert (kPa) <sup>8</sup>	11,5	11,6
Änderung (%) gegenüber Ausgangswert <sup>6</sup>	-31,1	-13,5
Relativer Unterschied (%) gegenüber Placebo <sup>6</sup> [95 % KI]	-20,4 [-25,9; -14,4]	-
<b>ELF-Score</b>		
Ausgangswert	10,0	10,0
Änderung gegenüber Ausgangswert <sup>6</sup>	-0,57	0,01
Unterschied gegenüber Placebo <sup>6</sup> [95 % KI]	-0,57 [-0,68; -0,47]	-
<b>ALT</b>		
Ausgangswert (Einheiten/l) <sup>8</sup>	57,1	56,4
Änderung (%) gegenüber Ausgangswert <sup>6</sup>	-52,1	-22,2
Relativer Unterschied (%) gegenüber Placebo <sup>6</sup> [95 % KI]	-38,5 [-43,4; -33,1]	-
<b>AST</b>		
Ausgangswert (Einheiten/l) <sup>8</sup>	46,9	45,9
Änderung (%) gegenüber Ausgangswert <sup>6</sup>	-44,9	-17,1
Relativer Unterschied (%) gegenüber Placebo <sup>6</sup> [95 % KI]	-33,5 [-37,9; -28,9]	-

ALT: Alanin-Transaminase, AST: Aspartat-Aminotransferase, ELF: Enhanced Liver Fibrosis, TE: transiente Elastographie

\*  $p < 0,0001$  (unbereinigt 2-seitig) für Überlegenheit.

<sup>1</sup>Die Rückbildung der Steatohepatitis ist definiert als ein Aktivitätsscore (NAS) der nichtalkoholischen Fettlebererkrankung (NAFLD) von 0–1 für Entzündungen, 0 für Ballonierung und jeglicher Wert für Steatose (gemäß des Clinical Research Network für nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH CRN)). Die Fibrose wird auf der NASH-CRN-Fibroseskala von 0 bis 4 eingestuft.

<sup>2</sup>Fehlende Beobachtungen wurden mittels multipler Imputation (MI) auf der Grundlage einer bedingungslosen Referenz imputiert.

<sup>3</sup>Geschätzt mit einem Cochran-Mantel-Haenszel-Test, stratifiziert nach Diabetesstatus und Fibrosestatus vor Behandlungsbeginn.

<sup>4</sup>Eine Verbesserung der Fibrose ist definiert als Verbesserung um  $\geq 1$  Grad auf der NASH-CRN-Fibroseskala. Keine Verschlechterung der Steatohepatitis ist definiert als kein Anstieg des NAS-Scores gegenüber dem Ausgangswert für Ballonierung, Entzündung oder Steatose.

<sup>5</sup>Die Rückbildung der Steatohepatitis ist definiert als ein NAS von 0–1 für Entzündung, 0 für Ballonierung und jeglicher Wert für Steatose (gemäß NASH CRN). Eine Verbesserung der Fibrose ist definiert als eine Verbesserung um  $\geq 1$  Grad auf der NASH-CRN-Fibroseskala.

<sup>6</sup>Geschätzt anhand eines ANCOVA-Modells unter Verwendung multipler Imputation auf der Grundlage einer bedingungslosen Referenz.

<sup>7</sup>Patienten aus Prüfzentren mit verfügbarer Ausrüstung

<sup>8</sup>Geometrischer Mittelwert

### *Kardiovaskuläre Sicherheit*

Basierend auf den Ergebnissen der randomisierten, doppelverblindeten, Placebo-kontrollierten, ereignisgesteuerten SELECT Studie, an der 17 604 Patienten mit etablierter kardiovaskulärer Erkrankung und BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> teilnahmen, zeigte sich kein Hinweis auf ein nachteiliges kardiovaskuläres Sicherheitsrisiko mit einer Hazard Ratio (HR) von 0,80 [0,72; 0,90] [95 % KI] für schwere unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse (MACE), definiert als ein kombinierter Endpunkt bestehend aus kardiovaskulärem Tod (einschließlich ungeklärter Todesursache), nicht-tödlichem Myokardinfarkt oder nicht-tödlichem Schlaganfall. Jede Komponente trug zur Reduktion von MACE bei.

### Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Kayshild eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen zur Behandlung von MASH gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

### Zulassung unter besonderen Bedingungen

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## **5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Verglichen mit nativem GLP-1 weist Semaglutid eine verlängerte Halbwertszeit von ungefähr 1 Woche auf, wodurch es sich für die einmal wöchentliche subkutane Anwendung eignet. Der Hauptmechanismus der Verzögerung ist die Albuminbindung, die eine verminderte renale Clearance und den Schutz vor metabolischem Abbau zur Folge hat. Darüber hinaus ist Semaglutid gegen den Abbau durch das Enzym DPP-4 stabilisiert.

### Resorption

Die durchschnittliche Semaglutid-Konzentration im Steady State nach subkutaner Verabreichung der Semaglutid-Erhaltungsdosis betrug etwa 80 nmol/l bei Patienten mit MASH und F2- oder F3-Fibrose, basierend auf Daten aus Phase-3a-Studien, in denen 90 % der Patienten durchschnittliche Konzentrationen zwischen 52 nmol/l und 122 nmol/l aufwiesen. Die Semaglutid-Exposition im Steady State stieg proportional mit Dosen von 0,25 mg bis zu 2,4 mg einmal wöchentlich an. Die Exposition im Steady State wurde über die Zeit bis Woche 72 gemessen und war stabil. Mit einer subkutanen Verabreichung von Semaglutid in das Abdomen, den Oberschenkel oder den Oberarm wurde eine ähnliche Exposition erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von Semaglutid betrug 89 %.

### Verteilung

Das mittlere Verteilungsvolumen von Semaglutid nach subkutaner Verabreichung an Patienten mit MASH und F2- oder F3-Fibrose betrug ungefähr 13,7 l. Semaglutid war stark an Plasmaalbumin gebunden (> 99 %).

## Biotransformation

Vor der Ausscheidung wird Semaglutid durch proteolytische Spaltung des Peptid-Backbones und sequentielle beta-Oxidation der Fettsäure-Seitenkette weitgehend verstoffwechselt. Das Enzym Neutrale Endopeptidase (NEP) wurde als eines der aktiven Stoffwechsellzyme identifiziert.

## Elimination

Die primären Ausscheidungswege für Semaglutid-verwandte Materialien verlaufen über Urin und Fäzes. Etwa 3 % der resorbierten Dosis wurden als intaktes Semaglutid über den Urin ausgeschieden. Die Semaglutid-Clearance betrug bei Patienten mit MASH und F2 oder F3 etwa 0,05 l/h. Bei einer Eliminationshalbwertszeit von ungefähr 1 Woche wird Semaglutid noch ungefähr 7 Wochen nach der letzten 2,4-mg-Dosis in der Blutbahn vorhanden sein.

## Spezielle Populationen

### *Ältere Patienten*

Das Alter hatte gemäß den Daten aus den Phase-2- und Phase-3-Studien mit Patienten im Alter von 18–80 Jahren keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Semaglutid.

### *Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit*

Geschlecht (494 weiblich, 326 männlich) und ethnische Zugehörigkeit (weiß und andere (641 Patienten), asiatisch (179 Patienten), hispanisch oder lateinamerikanisch (137 Patienten), nicht-hispanisch oder -lateinamerikanisch (683 Patienten)) hatten keine Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Semaglutid, basierend auf Daten aus Phase-2- und Phase-3-Studien.

### *Körpergewicht*

Das Körpergewicht wirkte sich auf die Semaglutid-Exposition aus. Ein höheres Körpergewicht war mit einer geringeren Exposition verbunden. Ein Unterschied von 20 % zwischen dem Gewicht der Personen führt zu einem Expositionsunterschied von ungefähr 19 %. Die wöchentliche Dosis von 2,4 mg Semaglutid sorgte für eine adäquate systemische Exposition über den Gewichtsbereich von 42,7–206 kg.

### *Eingeschränkte Nierenfunktion*

Eine Einschränkung der Nierenfunktion beeinflusste die Pharmakokinetik von Semaglutid nicht in klinisch relevantem Maße. Dies wurde anhand einer einzelnen Dosis von 0,5 mg Semaglutid bei Patienten mit verschieden stark eingeschränkter Nierenfunktion (leicht, mittelschwer, schwer oder Dialysepatienten) im Vergleich zu Patienten mit normaler Nierenfunktion nachgewiesen. Anhand der Daten aus den Phase-2- und Phase-3-Studien wurde dies auch für Patienten mit MASH und leichter bis mittelschwerer Nierenfunktionsstörung nachgewiesen.

### *Eingeschränkte Leberfunktion*

Eine eingeschränkte Leberfunktion hatte keinen Einfluss auf die Semaglutid-Exposition. Die Pharmakokinetik von Semaglutid wurde in einer Studie mit einer einzelnen Dosis von 0,5 mg Semaglutid bei Patienten mit verschieden stark eingeschränkter Leberfunktion (leicht (Child-Pugh A), mittelschwer (Child-Pugh B), schwer (Child-Pugh C)) im Vergleich zu Patienten mit normaler Leberfunktion untersucht.

### *Leberfibrose*

Das Stadium der Leberfibrose (F1 bis F4c) hatte gemäß den Daten aus den Phase-2- und Phase-3-Studien keine Auswirkung auf die Semaglutid-Exposition.

### *Diabetes-Status*

Diabetes mellitus Typ 2 hatte gemäß den Daten aus den Phase-2- und Phase-3-Studien keinen Einfluss auf die Semaglutid-Exposition.

### *Immunogenität*

Zur Entwicklung von Anti-Semaglutid-Antikörpern kam es unter der Behandlung mit Semaglutid nur selten (siehe Abschnitt 4.8), und die Reaktion schien die Pharmakokinetik von Semaglutid nicht zu beeinflussen.

### *Kinder und Jugendliche*

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Semaglutid bei Kindern und Jugendlichen mit MASH unter 18 Jahren wurden nicht untersucht.

Die pharmakokinetischen Eigenschaften für Semaglutid wurden in einer klinischen Studie bei jugendlichen Patienten mit Adipositas oder Übergewicht und mindestens einer gewichtsbedingten Begleiterkrankung im Alter von 12 bis < 18 Jahren (124 Patienten, Körpergewicht 61,6–211,9 kg) bewertet. Die Semaglutid-Exposition bei Jugendlichen war ähnlich der bei Erwachsenen mit Adipositas oder Übergewicht.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe oder Genotoxizität lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Bei Nagetieren beobachtete, nicht-letale C-Zelltumoren der Schilddrüse sind ein Klasseneffekt von GLP-1-Rezeptoragonisten. In 2-Jahres-Karzinogenitätsstudien bei Ratten und Mäusen verursachte Semaglutid bei klinisch relevanten Expositionen C-Zelltumoren der Schilddrüse. Im Zusammenhang mit der Behandlung wurden keine anderen Tumoren beobachtet. Die C-Zelltumoren bei Nagetieren werden durch einen nicht-genotoxischen, spezifisch durch den GLP-1-Rezeptor vermittelten Mechanismus verursacht, für den Nager besonders empfänglich sind. Die Relevanz für den Menschen wird als gering eingestuft, kann jedoch nicht komplett ausgeschlossen werden.

In Fertilitätsstudien an Ratten beeinträchtigte Semaglutid das Deckverhalten oder die Fertilität männlicher Ratten nicht. Bei weiblichen Ratten wurde bei Dosen, die mit einem maternalen Gewichtsverlust einhergingen, eine Verlängerung des Östrus und eine geringe Abnahme der Anzahl der *Corpora lutea* (Ovulationen) beobachtet.

In embryofetalen Entwicklungsstudien an Ratten verursachte Semaglutid Embryotoxizität bei Expositionen, die unter den klinisch relevanten Werten lagen. Semaglutid verursachte deutliche Reduktionen des maternalen Körpergewichts und Verminderungen des Überlebens und Wachstums von Embryonen. Bei Föten wurden schwere skelettale und viszerale Missbildungen beobachtet, darunter Auswirkungen auf lange Knochen, Rippen, Wirbel, Schwanz, Blutgefäße und Hirnventrikel. Mechanistische Auswertungen deuten darauf hin, dass an der Embryotoxizität eine durch den GLP-1-Rezeptor vermittelte Beeinträchtigung der Nährstoffversorgung des Embryos über den Dottersack der Ratte beteiligt ist. Aufgrund der anatomischen und funktionellen Unterschiede des Dottersacks zwischen den Spezies und aufgrund der fehlenden Expression des GLP-1-Rezeptors im Dottersack nicht-menschlicher Primaten gilt es als unwahrscheinlich, dass dieser Mechanismus für den Menschen relevant ist. Jedoch kann eine direkte Auswirkung von Semaglutid auf den Fötus nicht ausgeschlossen werden.

In Entwicklungstoxizitätsstudien an Kaninchen und Javaneraffen wurden bei klinisch relevanten Expositionen vermehrt Aborte und eine leicht erhöhte Inzidenz fötaler Anomalien beobachtet. Die Ergebnisse fallen mit deutlichem maternalem Gewichtsverlust von bis zu 16 % zusammen. Ob diese Effekte mit der verminderten maternalen Futteraufnahme als direkte Wirkung von GLP-1 zusammenhängen, ist unbekannt.

Das postnatale Wachstum und die postnatale Entwicklung wurden an Javaneraffen beurteilt. Die Neugeborenen waren bei der Geburt geringfügig kleiner, holten aber während der Stillzeit auf.

Bei juvenilen männlichen und weiblichen Ratten verursachte Semaglutid eine verzögerte Geschlechtsreife. Diese Verzögerungen hatten keine Auswirkungen auf die Fertilität und reproduktive

Kapazität beider Geschlechter oder auf die Fähigkeit der Weibchen, eine Schwangerschaft aufrechtzuerhalten.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.)  
Propylenglycol  
Phenol  
Salzsäure (zur Einstellung des pH-Wertes)  
Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes)  
Wasser für Injektionszwecke

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Vor der ersten Anwendung: 3 Jahre.  
Nach Anbruch: 6 Wochen. Nicht über 30 °C lagern, oder im Kühlschrank (2 °C–8 °C) lagern.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Vom Kühlelement fernhalten.  
Nicht einfrieren.

Die Penkappe aufgesetzt lassen, wenn der Pen nicht in Gebrauch ist, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Die Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels sind in Abschnitt 6.3 aufgeführt.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

1,5 ml oder 3 ml Patrone aus Glas (Glasart I), die an einem Ende mit einem Gummikolben (Chlorbutyl) und am anderen Ende mit einer Kappe aus Aluminium mit einem eingesetzten, laminierten Gummiplättchen (Brombutyl/Polyisopren) verschlossen ist. Die Patrone ist in einen Einweg-Fertigpen aus Polypropylen, Polyoxymethylen, Polycarbonat und Acrylnitril-Butadien-Styrol eingesetzt.

Packungsgröße: 1 Fertigpen und 4 NovoFine Plus Einweg-Nadeln.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Kayshild darf nicht verwendet werden, wenn es nicht klar und farblos erscheint.  
Ein einmal gefrorener Pen darf nicht mehr verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Der Pen ist zum Mehrfachgebrauch bestimmt. Er enthält vier (4) Dosen. Nachdem die 4 Dosen injiziert wurden, kann trotz korrekter Verabreichung noch Lösung im Pen verbleiben. Jegliche verbleibende Lösung reicht nicht für eine Dosis aus und der Pen sollte entsorgt werden.

Der Patient ist anzuweisen, die Injektionsnadel nach jeder Injektion entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen und den Kayshild Pen ohne aufgesetzte Injektionsnadel aufzubewahren. Dies kann dazu beitragen, verstopfte Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen, das Auslaufen von Lösung und ungenaue Dosierungen zu vermeiden.

Der Pen darf nur von einer Person verwendet werden.

Kayshild kann mit 30G, 31G und 32G Einweg-Nadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm verwendet werden.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

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

## **8. ZULASSUNGSNUMMERN**

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 DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

**A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND**

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

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

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt.

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind im Artikel 9 der Verordnung 507/2006/EG festgelegt, dementsprechend hat der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) alle 6 Monate PSURs vorzulegen.

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

## D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

### • Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

## E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14-a der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Wirksamkeitsstudie nach der Zulassung ( <i>Post-authorisation efficacy study</i> , PAES): NN9931-4553 (ESSENCE) Um die Wirksamkeit und Sicherheit von Semaglutid bei Erwachsenen mit nicht-zirrhotoscher, metabolischer Dysfunktion-assoziiierter Steatohepatitis (MASH) mit mittelschwerer bis fortgeschrittener Leberfibrose (Fibrosestadien F2 bis F3) zu bestätigen, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die finalen Ergebnisse von NN9931-4553 (ESSENCE), einer Phase III, doppelverblindeten, randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie, vorlegen.	31 Dez 2029

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kayshild 0,25 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Semaglutid

### 2. WIRKSTOFF

Jeder Fertigpen enthält 1 mg Semaglutid in 1,5 ml (0,68 mg/ml)

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Propylenglycol, Phenol, Salzsäure/Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

FlexTouch

1 Pen und 4 Einweg-Nadeln (1 Pen = 4 Dosen)

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung  
Einmal wöchentlich

Packungsbeilage beachten.

Wenden Sie Kayshild einmal wöchentlich an

Notieren Sie den von Ihnen gewählten Wochentag zur Injektion

Ich habe meine wöchentliche Dosis an den folgenden Daten injiziert:

Hier öffnen

Hier anheben

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Den Pen nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahren.  
Darf nur von einer Person verwendet werden.

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.  
Nach der ersten Anwendung den Pen nicht über 30 °C oder in einem Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.  
Die Penkappe aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Entsorgen Sie den Pen 6 Wochen nach der ersten Anwendung.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/26/2019/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Kayshild 0,25 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FERTIGPEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Kayshild 0,25 mg Injektion  
FlexTouch  
Semaglutid  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung  
Einmal wöchentlich

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

1,5 ml  
(4 Dosen)

**6. WEITERE ANGABEN**

Novo Nordisk A/S

**ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**

**UMKARTON**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Kayshild 0,5 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Semaglutid

**2. WIRKSTOFF**

Jeder Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid in 3 ml (0,68 mg/ml)

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Propylenglycol, Phenol, Salzsäure/Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.**

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

**Injektionslösung**  
FlexTouch  
1 Pen und 4 Einweg-Nadeln (1 Pen = 4 Dosen)

**5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung  
Einmal wöchentlich

Packungsbeilage beachten.

Wenden Sie Kayshild einmal wöchentlich an

Notieren Sie den von Ihnen gewählten Wochentag zur Injektion

Ich habe meine wöchentliche Dosis an den folgenden Daten injiziert:

Hier öffnen

Hier anheben

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Den Pen nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahren.  
Darf nur von einer Person verwendet werden.

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.  
Nach der ersten Anwendung den Pen nicht über 30 °C oder in einem Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.  
Die Penkappe aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Entsorgen Sie den Pen 6 Wochen nach der ersten Anwendung.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/26/2019/002

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Kayshild 0,5 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FERTIGPEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Kayshild 0,5 mg Injektion  
FlexTouch  
Semaglutid  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung  
Einmal wöchentlich

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

3 ml  
(4 Dosen)

**6. WEITERE ANGABEN**

Novo Nordisk A/S

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kayshild 1 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Semaglutid

### 2. WIRKSTOFF

Jeder Fertigpen enthält 4 mg Semaglutid in 3 ml (1,34 mg/ml)

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Propylenglycol, Phenol, Salzsäure/Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.**

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung  
FlexTouch  
1 Pen und 4 Einweg-Nadeln (1 Pen = 4 Dosen)

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung  
Einmal wöchentlich

Packungsbeilage beachten.

Wenden Sie Kayshild einmal wöchentlich an

Notieren Sie den von Ihnen gewählten Wochentag zur Injektion

Ich habe meine wöchentliche Dosis an den folgenden Daten injiziert:

Hier öffnen

Hier anheben

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Den Pen nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahren.  
Darf nur von einer Person verwendet werden.

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.  
Nach der ersten Anwendung den Pen nicht über 30 °C oder in einem Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.  
Die Penkappe aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Entsorgen Sie den Pen 6 Wochen nach der ersten Anwendung.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/26/2019/003

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Kayshild 1 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FERTIGPEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Kayshild 1 mg Injektion  
FlexTouch  
Semaglutid  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung  
Einmal wöchentlich

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

3 ml  
(4 Dosen)

**6. WEITERE ANGABEN**

Novo Nordisk A/S

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kayshild 1,7 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Semaglutid

### 2. WIRKSTOFF

Jeder Fertigpen enthält 6,8 mg Semaglutid in 3 ml (2,27 mg/ml)

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Propylenglycol, Phenol, Salzsäure/Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.**

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

FlexTouch

1 Pen und 4 Einweg-Nadeln (1 Pen = 4 Dosen)

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Einmal wöchentlich

Packungsbeilage beachten.

Wenden Sie Kayshild einmal wöchentlich an

Notieren Sie den von Ihnen gewählten Wochentag zur Injektion

Ich habe meine wöchentliche Dosis an den folgenden Daten injiziert:

Hier öffnen

Hier anheben

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Den Pen nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahren.  
Darf nur von einer Person verwendet werden.

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.  
Nach der ersten Anwendung den Pen nicht über 30 °C oder in einem Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.  
Die Penkappe aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Entsorgen Sie den Pen 6 Wochen nach der ersten Anwendung.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/26/2019/004

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Kayshild 1,7 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FERTIGPEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Kayshild 1,7 mg Injektion  
FlexTouch  
Semaglutid  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung  
Einmal wöchentlich

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

3 ml  
(4 Dosen)

**6. WEITERE ANGABEN**

Novo Nordisk A/S

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Kayshild 2,4 mg Injektionslösung im Fertigpen  
Semaglutid

### 2. WIRKSTOFF

Jeder Fertigpen enthält 9,6 mg Semaglutid in 3 ml (3,2 mg/ml)

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Propylenglycol, Phenol, Salzsäure/Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. **Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.**

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektionslösung

FlexTouch

1 Pen und 4 Einweg-Nadeln (1 Pen = 4 Dosen)

### 5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Subkutane Anwendung

Einmal wöchentlich

Packungsbeilage beachten.

Wenden Sie Kayshild einmal wöchentlich an

Notieren Sie den von Ihnen gewählten Wochentag zur Injektion

Ich habe meine wöchentliche Dosis an den folgenden Daten injiziert:

Hier öffnen

Hier anheben

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Den Pen nicht mit aufgeschraubter Nadel aufbewahren.  
Darf nur von einer Person verwendet werden.

**8. VERFALLDATUM**

verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Im Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.  
Nach der ersten Anwendung den Pen nicht über 30 °C oder in einem Kühlschrank lagern. Nicht einfrieren.  
Die Penkappe aufgesetzt lassen, um den Inhalt vor Licht zu schützen.  
Entsorgen Sie den Pen 6 Wochen nach der ersten Anwendung.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

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

**12. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/26/2019/005

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Kayshild 2,4 mg

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES  
FORMAT**

PC  
SN  
NN

**MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN**

**ETIKETT FERTIGPEN**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART DER ANWENDUNG**

Kayshild 2,4 mg Injektion  
FlexTouch  
Semaglutid  
s.c.

**2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG**

Subkutane Anwendung  
Einmal wöchentlich

**3. VERFALLDATUM**

verw. bis

**4. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.

**5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN**

3 ml  
(4 Dosen)

**6. WEITERE ANGABEN**

Novo Nordisk A/S

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

**Kayshild 0,25 mg Injektionslösung im Fertigpen**  
**Kayshild 0,5 mg Injektionslösung im Fertigpen**  
**Kayshild 1 mg Injektionslösung im Fertigpen**  
**Kayshild 1,7 mg Injektionslösung im Fertigpen**  
**Kayshild 2,4 mg Injektionslösung im Fertigpen**  
Semaglutid

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Kayshild und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kayshild beachten?
3. Wie ist Kayshild anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Kayshild aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Kayshild und wofür wird es angewendet?

Kayshild ist ein Arzneimittel, das den Wirkstoff Semaglutid enthält. Es wird in Kombination mit Ernährungsumstellung und Bewegung zur Behandlung von Erwachsenen mit metabolischer Dysfunktion-assoziiierter Steatohepatitis (MASH) angewendet. Es wird bei Erwachsenen angewendet, die eine mittelschwere bis fortgeschrittene Leberfibrose (Vernarbung) ohne Zirrhose (schwere, irreversible Vernarbung) haben. MASH ist eine Erkrankung, bei der sich Fett in der Leber ansammelt, was zu Entzündungen, Leberschäden und der Entwicklung von Narbengewebe führen kann.

Der Wirkstoff in Kayshild, Semaglutid, ist dem natürlichen Hormon Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) ähnlich. In der Leber verringert es Leberschäden, was wahrscheinlich auf Verbesserungen metabolischer Faktoren wie Gewichtsverlust, verbesserte Blutzucker- und Blutfettwerte sowie eine Abschwächung von Entzündungen zurückzuführen ist.

#### 2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Kayshild beachten?

**Kayshild darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Semaglutid oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

## **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Kayshild anwenden.

Die Anwendung von Kayshild wird nicht empfohlen, wenn Sie:

- Typ 1 Diabetes haben,
- eine stark eingeschränkte Nierenfunktion haben,
- eine mittelschwere oder schwerwiegende Einschränkung der Leberfunktion und MASH haben,
- eine schwere Herzinsuffizienz haben,
- eine diabetische Augenerkrankung (Retinopathie) haben.

Es gibt wenig Erfahrung mit Kayshild bei Patienten, die:

- 75 Jahre oder älter sind,
- eine mittelschwere oder schwere Einschränkung der Leberfunktion haben,
- eine entzündliche Darmerkrankung haben,
- MASH und einen Body Mass Index (BMI) von weniger als 25 kg/m<sup>2</sup> (oder, bei Asiaten, einen BMI von weniger als 23 kg/m<sup>2</sup>) haben.

Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt, wenn einer der oben aufgeführten Punkte auf Sie zutrifft.

Wenn Sie wissen, dass Sie sich einer Operation unterziehen müssen, bei der Sie unter Narkose (Schlaf) stehen werden, informieren Sie bitte Ihren Arzt darüber, dass Sie Kayshild anwenden.

- **Dehydrierung**  
Während der Behandlung mit Kayshild könnte es vorkommen, dass Ihnen übel ist (Nausea), Sie sich erbrechen müssen oder Sie Durchfall bekommen. Diese Nebenwirkungen können zu Dehydrierung (Flüssigkeitsverlust) führen. Es ist wichtig, dass Sie ausreichend trinken, um einer Dehydrierung vorzubeugen. Dies ist besonders wichtig, wenn Sie Nierenprobleme haben. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie diesbezüglich irgendwelche Fragen oder Bedenken haben.
- **Entzündung der Bauchspeicheldrüse**  
Wenn starke und anhaltende Bauchschmerzen auftreten (siehe Abschnitt 4), suchen Sie sofort einen Arzt auf, da dies ein Anzeichen für eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse (akute Pankreatitis) sein kann.
- **Patienten mit Typ 2 Diabetes**  
Kayshild kann nicht als Ersatz für Insulin verwendet werden. Wenden Sie Kayshild nicht in Kombination mit anderen Arzneimitteln an, die GLP-1-Rezeptoragonisten enthalten (wie Liraglutid, Dulaglutid, Exenatid oder Lixisenatid).
- **Unterzuckerung (Hypoglykämie)**  
Die Kombination von Kayshild mit einem Sulfonylharnstoff oder einem Insulin könnte das Risiko einer Unterzuckerung (Hypoglykämie) erhöhen. Weitere Informationen über die Warnzeichen einer Unterzuckerung finden Sie in Abschnitt 4. Ihr Arzt fordert Sie möglicherweise auf, Ihren Blutzuckerspiegel zu messen. Dies hilft Ihrem Arzt bei der Entscheidung, ob die Dosis des Sulfonylharnstoffs oder Insulins geändert werden muss, um das Risiko einer Unterzuckerung zu senken.
- **Diabetische Augenerkrankung (Retinopathie)**  
Wenn Sie eine diabetische Augenerkrankung haben und Insulin verwenden, kann dieses Arzneimittel zu einer Verschlechterung Ihres Sehvermögens führen, was eine Behandlung erfordern könnte. Rasche Verbesserungen der Blutzuckereinstellung können zu einer vorübergehenden Verschlechterung einer diabetischen Augenerkrankung führen. Wenn Sie eine diabetische Augenerkrankung haben und während der Anwendung dieses Arzneimittels Augenprobleme auftreten, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

- **Plötzliche Veränderungen Ihres Sehvermögens**  
Wenn Sie während der Behandlung mit diesem Arzneimittel einen plötzlichen Sehverlust oder eine rasche Verschlechterung des Sehvermögens bemerken, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt. Dies kann durch eine sehr seltene Nebenwirkung verursacht werden, die als nichtarterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION) bezeichnet wird (siehe Abschnitt 4: „Schwerwiegende Nebenwirkungen“). Ihr Arzt wird Sie zu einer Augenuntersuchung überweisen und Sie müssen möglicherweise die Behandlung mit diesem Arzneimittel abbrechen.
- **Patienten mit verzögerter Magenentleerung (Gastroparese)**  
Wenn Sie eine langsame (verzögerte) Magenentleerung (sogenannte Gastroparese) haben, kann die Anwendung von Kayshild zu schweren oder schwerwiegenden gastrointestinalen Nebenwirkungen führen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Kayshild anwenden.

### **Kinder und Jugendliche**

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Kayshild bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren wurde nicht untersucht und die Anwendung von Kayshild wird in dieser Altersgruppe nicht empfohlen.

### **Anwendung von Kayshild zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden.

Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal insbesondere dann, wenn Sie Arzneimittel anwenden, die Folgendes enthalten:

- Warfarin oder andere ähnliche Arzneimittel, die über den Mund eingenommen werden, um die Blutgerinnung zu verringern (orale Antikoagulantien). Es kann sein, dass häufige Blutuntersuchungen zur Bestimmung der Gerinnungsfähigkeit Ihres Blutes notwendig sind, wenn Sie eine Behandlung mit z. B. Warfarin oder ähnlichen Arzneimitteln beginnen.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Dieses Arzneimittel darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, da nicht bekannt ist, ob es Ihrem ungeborenen Kind schaden kann. Aus diesem Grund wird während der Anwendung dieses Arzneimittels empfohlen, ein Verhütungsmittel anzuwenden. Wenn Sie schwanger werden möchten, müssen Sie dieses Arzneimittel mindestens zwei Monate vorher absetzen. Wenn Sie schwanger werden oder schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, oder beabsichtigen, während der Anwendung dieses Arzneimittels schwanger zu werden, teilen Sie dies unverzüglich Ihrem Arzt mit, da Ihre Behandlung beendet werden muss.

Wenden Sie dieses Arzneimittel nicht in der Stillzeit an, da nicht bekannt ist, ob es in die Muttermilch übergeht.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es ist unwahrscheinlich, dass Kayshild Auswirkungen auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und Ihre Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Bei einigen Patienten kann Schwindel auftreten, wenn sie Kayshild anwenden, vor allem während der ersten 4 Monate der Behandlung (siehe Abschnitt 4). Wenn Sie sich schwindelig fühlen, seien Sie besonders vorsichtig, wenn Sie ein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen. Wenn Sie weitere Informationen benötigen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal.

### *Patienten mit Typ 2 Diabetes*

Wenn Sie dieses Arzneimittel in Kombination mit einem Sulfonylharnstoff oder Insulin anwenden, kann es zu einer Unterzuckerung (Hypoglykämie) kommen, die Ihre Konzentrationsfähigkeit beeinträchtigen kann. Vermeiden Sie es, Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen, wenn Sie Anzeichen einer Unterzuckerung bemerken. Siehe Abschnitt 2 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen“ für Informationen zum erhöhten Risiko einer Unterzuckerung und Abschnitt 4 zu den Warnzeichen einer Unterzuckerung. Weitere Informationen erhalten Sie von Ihrem Arzt.

### **Kayshild enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

### **3. Wie ist Kayshild anzuwenden?**

Wenden Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt an. Fragen Sie bei Ihrem Arzt, Apotheker oder dem medizinischen Fachpersonal nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

#### **Wie viel angewendet wird**

Die empfohlene Dosis beträgt 2,4 mg einmal wöchentlich.

Ihre Behandlung beginnt mit einer niedrigen Dosis, die im Laufe von 16 Behandlungswochen schrittweise erhöht wird.

- Wenn Sie mit der Anwendung von Kayshild beginnen, beträgt die Anfangsdosis 0,25 mg einmal wöchentlich.
- Ihr Arzt wird Sie anweisen, Ihre Dosis schrittweise alle 4 Wochen zu erhöhen, bis Sie die empfohlene Dosis von 2,4 mg einmal wöchentlich erreichen.
- Sobald Sie die empfohlene Dosis von 2,4 mg erreicht haben, dürfen Sie diese Dosis nicht weiter erhöhen.
- Falls Sie sich durch Übelkeit (Nausea) oder Erbrechen sehr beeinträchtigt fühlen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber, die Dosis langsamer zu steigern oder Ihre Dosis auf die vorherige Dosis zu senken, bis sich die Symptome gebessert haben.

Sie werden in der Regel angewiesen, sich an die nachstehende Tabelle zu halten.

Dosissteigerung	Wöchentliche Dosis
Woche 1–4	0,25 mg
Woche 5–8	0,5 mg
Woche 9–12	1 mg
Woche 13–16	1,7 mg
Ab Woche 17	2,4 mg

Ihr Arzt wird Ihre Behandlung regelmäßig überprüfen.

#### **Wie Kayshild angewendet wird**

Kayshild wird als Injektion unter die Haut gespritzt (subkutane Injektion). Spritzen Sie das Arzneimittel nicht in eine Vene oder einen Muskel.

- Die besten Stellen für die Injektion sind die Vorderseite des Oberarms, die Oberschenkel oder der Bauch.
- Vor der ersten Anwendung des Pens wird Ihnen Ihr Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal zeigen, wie Sie ihn richtig anwenden.

Eine detaillierte Bedienungsanleitung für die Anwendung des Pens finden Sie auf der Rückseite dieser Gebrauchsinformation.

#### **Patienten mit Typ 2 Diabetes**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie Typ 2 Diabetes haben. Ihr Arzt kann die Dosis Ihrer Diabetes-Medikamente anpassen, um eine Unterzuckerung zu vermeiden.

#### **Wann Kayshild angewendet wird**

- Sie sollten dieses Arzneimittel einmal wöchentlich, wenn möglich immer am selben Wochentag, anwenden.
- Sie können sich die Injektion zu jeder beliebigen Tageszeit, unabhängig von den Mahlzeiten, geben.

Falls nötig, können Sie den Wochentag Ihrer wöchentlichen Injektion dieses Arzneimittels ändern, solange seit Ihrer letzten Injektion mindestens 3 Tage vergangen sind. Setzen Sie die einmal wöchentliche Dosierung nach der Auswahl eines neuen Anwendungstages fort.

**Wenn Sie eine größere Menge von Kayshild angewendet haben, als Sie sollten**

Sprechen Sie umgehend mit Ihrem Arzt. Es könnten Nebenwirkungen wie z. B. Übelkeit (Nausea), Erbrechen oder Durchfall auftreten, die zu Dehydrierung (Flüssigkeitsverlust) führen können.

**Wenn Sie die Anwendung von Kayshild vergessen haben**

Wenn Sie eine Injektion vergessen haben und:

- der ausgelassene Zeitpunkt 5 Tage oder weniger zurückliegt, wenden Sie Kayshild an, sobald es Ihnen einfällt. Spritzen Sie dann die nächste Dosis wie üblich am geplanten Wochentag.
- der ausgelassene Zeitpunkt länger als 5 Tage zurückliegt, überspringen Sie die vergessene Dosis. Spritzen Sie dann die nächste Dosis wie üblich am nächsten geplanten Wochentag.

Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, um eine vergessene Dosis auszugleichen.

**Wenn Sie die Anwendung von Kayshild abbrechen**

Brechen Sie die Anwendung dieses Arzneimittels nicht ohne Rücksprache mit Ihrem Arzt ab.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.

#### **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

##### **Schwerwiegende Nebenwirkungen**

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Komplikationen einer diabetischen Augenerkrankung (diabetischen Retinopathie). Wenn Sie Diabetes haben, sollten Sie Ihren Arzt informieren, wenn während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Augenprobleme, wie z. B. Sehstörungen, auftreten.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Entzündete Bauchspeicheldrüse (akute Pankreatitis). Zu den Anzeichen einer Bauchspeicheldrüsenentzündung können starke und lang anhaltende Schmerzen in Ihrem Bauch, die bis in den Rücken ausstrahlen können, gehören. Suchen Sie umgehend Ihren Arzt auf, wenn solche Symptome bei Ihnen auftreten.

**Selten** (kann bis zu 1 von 1 000 Behandelten betreffen)

- schwere allergische Reaktionen (anaphylaktische Reaktionen, Angioödem). Sie sollten unverzüglich medizinische Hilfe in Anspruch nehmen und umgehend Ihren Arzt informieren, wenn Symptome wie z. B. Atembeschwerden, Schwellung, Benommenheit, schneller Herzschlag, Schwitzen und Bewusstlosigkeit oder eine rasche Schwellung unter der Haut in Bereichen wie Gesicht, Rachen, Armen und Beinen auftreten, die lebensbedrohlich sein können, wenn die Schwellung im Hals die Atemwege blockiert.

**Sehr selten** (kann bis zu 1 von 10 000 Behandelten betreffen):

- Eine Erkrankung des Auges, die als nichtarterielle anteriore ischämische Optikusneuropathie (NAION) bezeichnet wird und zum nicht schmerzhaften Verlust des Sehvermögens auf einem Ihrer Augen führen kann. Sie sollten sich sofort an Ihren Arzt wenden, wenn Sie eine plötzliche oder allmähliche Verschlechterung Ihres Sehvermögens bemerken (siehe Abschnitt 2: „Plötzliche Veränderungen Ihres Sehvermögens“).

**Nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Darmverschluss. Eine schwere Form der Verstopfung mit zusätzlichen Symptomen wie Bauchschmerzen, Blähungen, Erbrechen, etc.

### **Sonstige Nebenwirkungen**

**Sehr häufig** (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Kopfschmerzen
- Übelkeit (Nausea)
- Erbrechen
- Durchfall
- Verstopfung
- Bauchschmerzen
- Schwächegefühl oder Müdigkeit

– diese werden hauptsächlich während der Dosissteigerung beobachtet und verschwinden normalerweise mit der Zeit.

**Häufig** (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schwindelgefühl
- Magenverstimmung oder Verdauungsstörung
- Aufstoßen
- Blähungen (Flatulenz)
- Aufgeblähter Bauch
- Magenschleimhautentzündung („Gastritis“) – Anzeichen sind Magenschmerzen, Übelkeit (Nausea) oder Erbrechen
- Reflux oder Sodbrennen – auch „gastroösophageale Refluxkrankheit“ genannt
- Gallensteine
- Haarausfall
- Reaktionen an der Injektionsstelle
- Veränderung des Hautempfindens
- Verzögerung der Magenentleerung
- Erhöhung der Bauchspeicheldrüsenenzyme (wie Lipase), die in Bluttests nachgewiesen werden
- Entzündung des Magens und des Darms (Gastroenteritis)
- Niedriger Blutdruck
- Veränderung des Geschmacks von Speisen oder Getränken
- Unterzuckerung (Hypoglykämie) bei Patienten mit Typ 2 Diabetes.

Die Warnzeichen einer Unterzuckerung können plötzlich auftreten. Zu ihnen können gehören: kalter Schweiß, kühle blasse Haut, Kopfschmerzen, schneller Herzschlag, Übelkeit (Nausea) oder starkes Hungergefühl, Sehstörungen, Müdigkeit oder Schwäche, Nervosität, Ängstlichkeit oder Verwirrtheit, Konzentrationsschwierigkeiten oder Zittern.

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wie Sie eine Unterzuckerung behandeln und was Sie tun müssen, wenn Sie diese Warnzeichen bemerken.

Das Auftreten einer Unterzuckerung ist wahrscheinlicher, wenn Sie zusätzlich einen Sulfonylharnstoff einnehmen oder Insulin anwenden. Ihr Arzt wird möglicherweise Ihre Dosis dieser Arzneimittel reduzieren, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

**Gelegentlich** (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Herzrasen
- Erhöhung der Bauchspeicheldrüsenenzyme (wie Amylase), die in Bluttests nachgewiesen werden
- Schwindelgefühl oder Benommenheit beim Aufstehen oder Aufsetzen durch einen Abfall des Blutdrucks.

## Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Kayshild aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Pen und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

### Vor Anbruch

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Vom Kühlelement fernhalten.

### Während des Gebrauchs

- Sie können den Pen 6 Wochen lang verwenden, wenn Sie ihn bei einer Temperatur von unter 30 °C oder im Kühlschrank (2 °C–8 °C) lagern, aber nicht in der Nähe des Kühlelements. Frieren Sie Kayshild nicht ein und verwenden Sie es nicht mehr, wenn es gefroren war.
- Wenn Sie den Pen nicht verwenden, lassen Sie die Penkappe aufgesetzt, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung ist nicht klar und farblos.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Kayshild enthält

- Der Wirkstoff ist Semaglutid.

*Kayshild 0,25 mg Injektionslösung*

Jeder Fertigpen enthält 1 mg Semaglutid in 1,5 ml (0,68 mg/ml).

*Kayshild 0,5 mg Injektionslösung*

Jeder Fertigpen enthält 2 mg Semaglutid in 3 ml (0,68 mg/ml).

*Kayshild 1 mg Injektionslösung*

Jeder Fertigpen enthält 4 mg Semaglutid in 3 ml (1,34 mg/ml).

*Kayshild 1,7 mg Injektionslösung*

Jeder Fertigpen enthält 6,8 mg Semaglutid in 3 ml (2,27 mg/ml).

*Kayshild 2,4 mg Injektionslösung*

Jeder Fertigpen enthält 9,6 mg Semaglutid in 3 ml (3,2 mg/ml).

- Die sonstigen Bestandteile sind Natriummonohydrogenphosphat-Dihydrat (Ph.Eur.), Propylenglycol, Phenol, Salzsäure/Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Wasser für Injektionszwecke. Siehe auch Abschnitt 2 „Kayshild enthält Natrium“ für Informationen zu Natrium.

### **Wie Kayshild aussieht und Inhalt der Packung**

Kayshild ist eine klare und farblose Injektionslösung in einem Fertigpen.

Jeder Fertigpen enthält vier (4) Dosen. Nachdem die 4 Dosen injiziert wurden, kann trotz korrekter Verabreichung noch Lösung im Pen verbleiben. Jegliche verbleibende Lösung reicht nicht für eine Dosis aus und der Pen sollte entsorgt werden.

Packungsgröße: 1 Fertigpen und 4 NovoFine Plus Einweg-Nadeln.

### **Pharmazeutischer Unternehmer**

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

### **Hersteller**

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

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

### **Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

### **Weitere Informationsquellen**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## Bedienungsanleitung für Kayshild

Bevor Sie mit der einmal wöchentlichen Anwendung des Kayshild Pens beginnen, **lesen Sie stets diese Anweisungen sorgfältig durch** und sprechen Sie mit Ihrem Arzt, dem medizinischen Fachpersonal oder Ihrem Apotheker darüber, wie Sie Kayshild richtig injizieren.

Der Kayshild Pen ist ein Pen mit einstellbarer Dosis, der **vier Dosen der Ihnen verschriebenen Dosis von Kayshild enthält, entsprechend einer viermaligen einmal wöchentlichen Anwendung.**

Bitte verwenden Sie die Tabelle auf der Innenseite des Deckels des Umkartons, um nachzuverfolgen, wie viele Injektionen Sie verabreicht haben und wie viele Dosen in Ihrem Pen noch vorhanden sind.

Kayshild ist in fünf verschiedenen Pen-Varianten verfügbar, von denen jede Variante eine der folgenden verschriebenen Dosierungen von Semaglutid enthält:

0,25 mg

0,5 mg

1 mg

1,7 mg

2,4 mg

**Beginnen Sie immer damit, das Etikett Ihres Pens zu überprüfen, um sicherzustellen, dass er die Ihnen verschriebene Dosis von Kayshild enthält.**

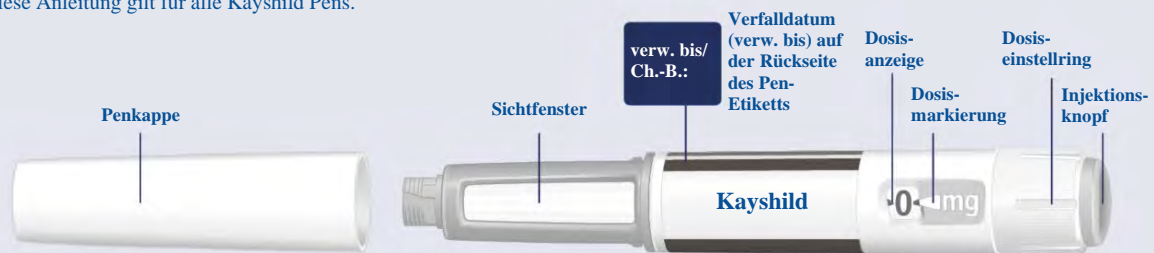
Ihr Pen ist für die Verwendung mit 30G, 31G, und 32G Einweg-Nadeln mit einer Länge von bis zu 8 mm vorgesehen.

### Die Packung enthält:

- Kayshild Pen
- 4 NovoFine Plus Nadeln
- Packungsbeilage

## Kayshild Pen (Beispiel)

**Bitte beachten:** Die Größe Ihres Pens und die Farbe Ihres Pen-Etiketts können sich von dem in den Abbildungen gezeigten Beispiel unterscheiden.  
Diese Anleitung gilt für alle Kayshild Pens.



## NovoFine Plus Nadel (Beispiel)

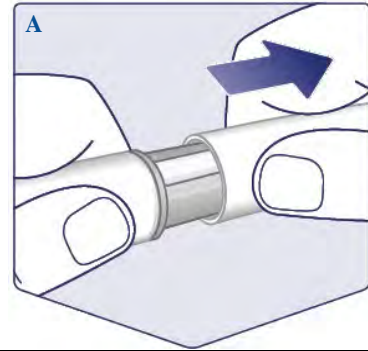


## 1. Bereiten Sie Ihren Pen mit einer neuen Nadel vor

**Überprüfen Sie die Bezeichnung und die Dosis Ihres Pens, um sicherzustellen, dass er die Ihnen verschriebene Dosis von Kayshild enthält.**

**Ziehen Sie die Penkappe ab.**

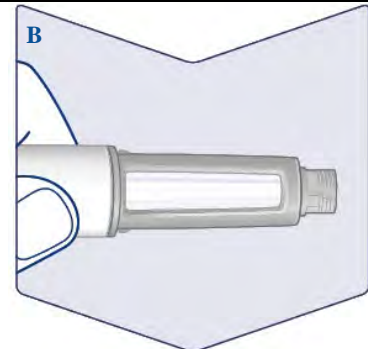
(Siehe Abbildung A).



**Überprüfen Sie, dass die Lösung in Ihrem Pen klar und farblos ist.**

Schauen Sie durch das Sichtfenster. Wenn die Kayshild Lösung trüb oder farblich aussieht, verwenden Sie den Pen nicht.

(Siehe Abbildung B).



**Benutzen Sie immer für jede Injektion eine neue Nadel.**

**Nehmen Sie eine Nadel**, wenn Sie bereit sind, sich Ihre Injektion zu verabreichen. Überprüfen Sie die Papierlasche und die äußere Nadelkappe auf Beschädigungen. Beschädigungen können die Sterilität beeinträchtigen; werfen Sie sie und verwenden Sie eine neue Nadel.

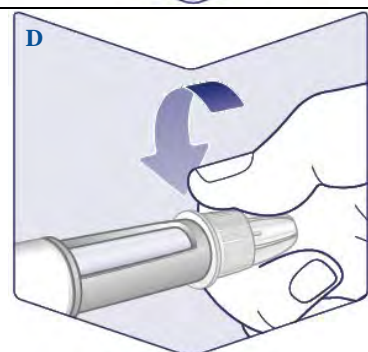
**Ziehen Sie die Papierlasche ab.**

(Siehe Abbildung C).



**Drücken Sie die Nadel gerade auf den Pen. Drehen Sie sie, bis sie fest sitzt.**

(Siehe Abbildung D).



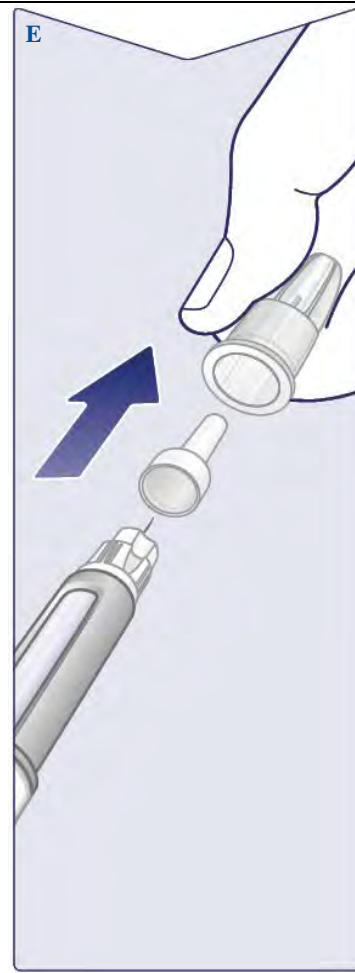
**Die Nadel ist mit zwei Kappen bedeckt. Sie müssen beide Kappen entfernen.** Wenn Sie vergessen, beide Kappen zu entfernen, injizieren Sie kein Kayshild.

**Ziehen Sie die äußere Nadelkappe ab und bewahren Sie diese für später auf.** Sie werden sie brauchen, um die Nadel nach der Injektion sicher vom Pen zu entfernen.

**Ziehen Sie die innere Nadelkappe ab und entsorgen Sie diese.** Ein Tropfen Kayshild kann an der Nadelspitze erscheinen. Sie müssen dennoch den Durchfluss von Kayshild überprüfen, wenn Sie einen neuen Pen zum ersten Mal benutzen. Siehe „Überprüfen Sie den Durchfluss bei jedem neuen Pen“.

Benutzen Sie niemals eine verbogene oder beschädigte Nadel. Weiterführende Informationen zur Handhabung von Nadeln finden Sie unter „Über Ihre Nadeln“ nach dieser Anleitung.

(Siehe Abbildung E).



#### **Überprüfen Sie den Durchfluss bei jedem neuen Pen**

Wenn Sie Ihren Kayshild Pen bereits verwendet haben, fahren Sie mit „2 Stellen Sie Ihre Dosis ein“ fort.

Überprüfen Sie nur vor Ihrer **ersten Injektion bei jedem neuen Pen** den Durchfluss von Kayshild.

Drehen Sie den Dosiseinstellung, bis Sie das Durchflusskontrollsymbol sehen

(■ ■ ▀).

(Siehe Abbildung F).



Vergewissern Sie sich, dass das Durchflusskontrollsymbol auf Höhe der Dosismarkierung erscheint.

(Siehe Abbildung G).

G



### Überprüfen Sie den Durchfluss

Halten Sie den Pen mit der Nadel nach oben gerichtet.

**Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt**, bis die Dosisanzeige auf **0** zurückgeht. Die **0** muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen.

Ein Tropfen Kayshild sollte an der Nadelspitze erscheinen. Dieser Tropfen zeigt an, dass Ihr Pen einsatzbereit ist.

Wenn kein Tropfen erscheint, überprüfen Sie den Durchfluss erneut. **Dies sollte nur zweimal durchgeführt werden.**

Falls dann immer noch kein Tropfen erscheint, **wechseln Sie die Nadel und überprüfen Sie den Durchfluss noch einmal.**

**Verwenden Sie den Pen nicht**, falls dann immer noch kein Tropfen Kayshild austritt.

(Siehe Abbildung H).

H



## 2. Stellen Sie Ihre Dosis ein

Drehen Sie den Dosiseinstellring, **bis die Dosisanzeige stoppt und Ihre verschriebene Dosis anzeigt.**

(Siehe Abbildung I).



Die gestrichelte Linie (I) in der Dosisanzeige führt Sie zu Ihrer Dosis.

Der Dosiseinstellring macht unterschiedliche Klickgeräusche, je nachdem, ob er vorwärts, rückwärts oder über Ihre Dosis hinaus gedreht wird. Sie hören jedes Mal ein „Klick“, wenn Sie den Dosiseinstellring drehen. Stellen Sie Ihre Dosis nicht ein, indem Sie die Anzahl an Klicks zählen, die Sie hören.

(Siehe Abbildung J).



**Wenn Ihre verschriebene Dosis auf Höhe der Dosismarkierung erscheint, haben Sie Ihre Dosis eingestellt.** In dieser Abbildung ist die Dosis **0,25 mg** als Beispiel gezeigt.

Wenn die Dosisanzeige stoppt, bevor Sie Ihre verschriebene Dosis erreicht haben, sehen Sie hierzu Abschnitt „**Ist genügend Kayshild im Pen?**“ nach dieser Anleitung.

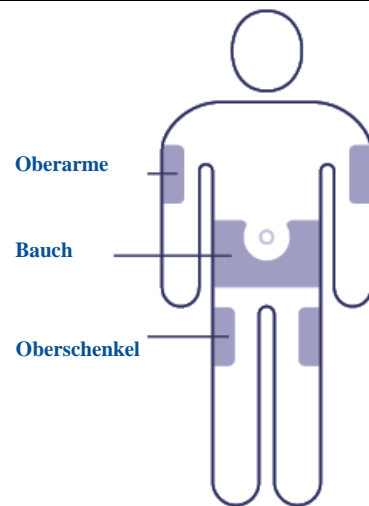
(Siehe Abbildung K).



### Wählen Sie Ihre Injektionsstelle

Wählen Sie Oberarm, Oberschenkel oder Bauch (halten Sie einen Abstand von 5 cm zum Bauchnabel).

Sie können jede Woche in dieselbe Körperregion injizieren, aber achten Sie darauf, dass es nicht die gleiche Stelle ist wie beim letzten Mal.

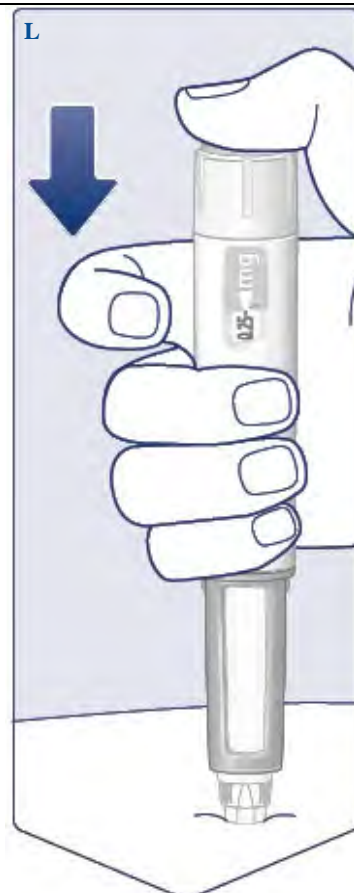


### 3. Injizieren Sie Ihre Dosis

**Stechen Sie die Nadel in Ihre Haut.**

**Vergewissern Sie sich, dass Sie die Dosisanzeige sehen können.** Bedecken Sie diese nicht mit Ihren Fingern. Dies könnte die Injektion unterbrechen.

(Siehe Abbildung L).

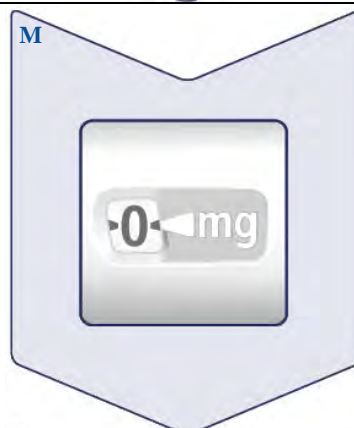



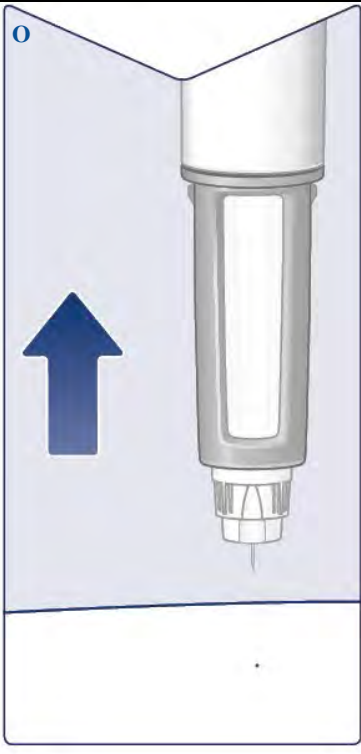
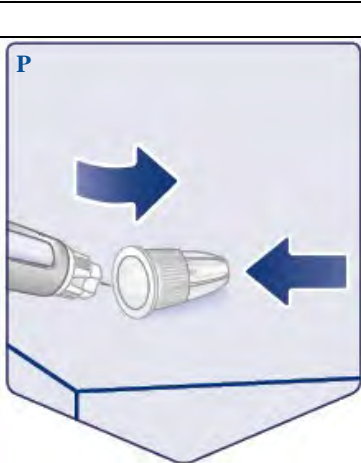
**Drücken Sie den Injektionsknopf und halten Sie ihn gedrückt, bis die Dosisanzeige 0 anzeigt.**

(Siehe Abbildung M).

**Halten Sie den Injektionsknopf mit der Nadel in der Haut gedrückt und zählen Sie langsam bis 6.** Die 0 muss auf Höhe der Dosismarkierung erscheinen. Sie können ein Klicken hören oder fühlen, wenn die Dosisanzeige auf 0 zurückkehrt.

(Siehe Abbildung N).



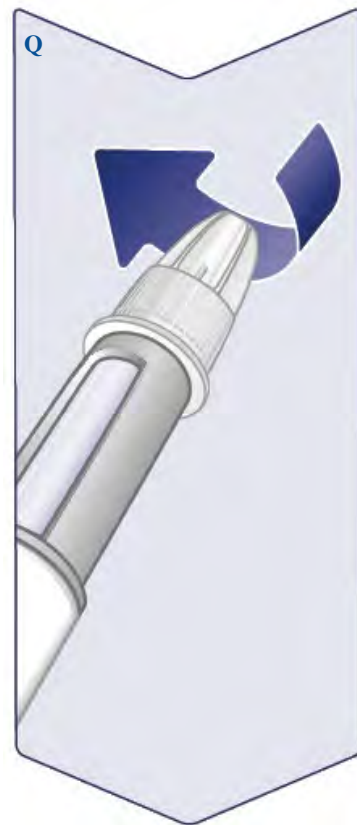
	<p>N</p> <p><b>Langsam zählen 1-2-3-4-5-6</b></p> 
<p><b>Ziehen Sie die Nadel aus Ihrer Haut.</b> Wird die Nadel vorher herausgezogen, sehen Sie möglicherweise, dass Kayshild aus der Nadelspitze herausströmt und Sie erhalten nicht die vollständige Dosis. Wenn an der Injektionsstelle Blut austritt, drücken Sie leicht darauf, um die Blutung zu stoppen.</p> <p>Eventuell ist nach der Injektion ein Tropfen Kayshild an der Nadelspitze zu sehen. Das ist normal und beeinträchtigt Ihre Dosis nicht.</p> <p>(Siehe Abbildung O).</p>	<p>O</p> 
<p><b>4. Nach Ihrer Injektion</b></p> <p><b>Führen Sie die Nadelspitze</b> auf einer flachen Unterlage <b>in die äußere Nadelkappe ein</b>, ohne die Nadel oder die äußere Nadelkappe zu berühren.</p> <p><b>Sobald die Nadel bedeckt ist</b>, drücken Sie die äußere Nadelkappe vorsichtig fest.</p> <p>(Siehe Abbildung P).</p>	<p>P</p> 

**Schrauben Sie die Nadel ab** und entsorgen Sie sie vorsichtig, wie es Ihnen Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihr Apotheker gezeigt hat bzw. wie es von den nationalen Behörden vorgeschrieben ist.

**Versuchen Sie niemals, die innere Nadelkappe wieder auf die Nadel aufzusetzen.** Sie könnten sich mit der Nadel stechen.

**Entsorgen Sie immer sofort nach jeder Injektion die Nadel,** um verstopfte Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen und ungenaue Dosierungen zu vermeiden. **Bewahren Sie Ihren Pen niemals mit aufgeschraubter Nadel auf.**

(Siehe Abbildung Q).




**Setzen Sie die Penkappe** nach jedem Gebrauch wieder **auf** den Pen, um Kayshild vor Licht zu schützen.

(Siehe Abbildung R).



Sobald der Pen leer ist, entsorgen Sie ihn ohne aufgeschraubte Nadel, wie es Ihnen Ihr Arzt, das medizinische Fachpersonal oder Ihr Apotheker gezeigt hat bzw. wie es von den nationalen Behörden vorgeschrieben ist.

<p>Die Penkappe und der leere Umkarton können in Ihrem Haushaltsabfall entsorgt werden.</p>	
<p><b>Über Ihre Nadeln</b></p>	
<p><b>Wie man eine verstopfte oder beschädigte Nadel erkennt</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Erscheint in der Dosisanzeige nicht <b>0</b>, nachdem der Injektionsknopf kontinuierlich gedrückt gehalten wurde, haben Sie möglicherweise eine verstopfte oder beschädigte Nadel verwendet.</li> <li>• In diesem Fall haben Sie überhaupt <b>kein</b> Kayshild erhalten, auch wenn die Dosisanzeige nicht mehr die ursprünglich eingestellte Dosis anzeigt.</li> </ul> <p><b>Wie man bei einer verstopften Nadel vorgeht</b> Tauschen Sie die Nadel wie in „<b>1. Bereiten Sie Ihren Pen mit einer neuen Nadel vor</b>“ beschrieben aus und gehen Sie zu „<b>2. Stellen Sie Ihre Dosis ein</b>“.</p>	
<p><b>Die Pflege Ihres Pens</b></p>	
<p>Behandeln Sie Ihren Pen mit Vorsicht. Unsachgemäße oder nachlässige Handhabung kann zu ungenauen Dosierungen führen. Falls das passiert, erhalten Sie möglicherweise nicht die beabsichtigte Wirkung von Kayshild.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Informationen zu Aufbewahrungsbedingungen für Ihren Pen finden Sie auf der Rückseite dieser Packungsbeilage.</li> <li>• <b>Injizieren Sie kein Kayshild, das dem direkten Sonnenlicht ausgesetzt war.</b></li> <li>• <b>Setzen Sie Kayshild keinem Frost aus und injizieren Sie niemals Kayshild, das gefroren war.</b> Entsorgen Sie den Pen.</li> <li>• <b>Lassen Sie Ihren Pen nicht fallen</b> und vermeiden Sie Stöße gegen harte Oberflächen.</li> <li>• <b>Versuchen Sie nicht, Ihren Pen wieder aufzufüllen.</b> Sobald er leer ist, muss er entsorgt werden.</li> <li>• <b>Versuchen Sie nicht Ihren Pen zu reparieren</b> oder auseinanderzunehmen.</li> <li>• <b>Bringen Sie Ihren Pen nicht mit Staub, Schmutz oder Flüssigkeiten in Berührung.</b></li> <li>• <b>Ihr Pen darf nicht abgespült, in Flüssigkeit eingeweicht oder mit Schmiermittel behandelt werden.</b> Er kann mit einem milden Reinigungsmittel auf einem feuchten Tuch gereinigt werden.</li> </ul>	
<p><b>Ist genügend Kayshild im Pen?</b></p>	
<p>Wenn die Dosisanzeige stoppt, bevor Sie Ihre verschriebene Dosis erreicht haben, ist nicht mehr genügend Kayshild für eine volle Dosis übrig. Entsorgen Sie den Pen und verwenden Sie einen neuen Kayshild Pen.</p>	
<p><b>⚠ Wichtige Informationen</b></p>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Injizieren Sie nur eine Dosis von Kayshild einmal wöchentlich.</b> Wenn Sie Kayshild nicht wie verschrieben anwenden, erhalten Sie möglicherweise nicht die beabsichtigte Wirkung dieses Arzneimittels.</li> <li>• Falls Sie mehr als ein injizierbares Arzneimittel anwenden, ist es sehr <b>wichtig, vor der Anwendung die Bezeichnung und Dosis</b> auf Ihrem Pen-Etikett <b>zu überprüfen.</b></li> </ul>	

- **Verwenden Sie diesen Pen nicht ohne Hilfe, wenn Sie sehbehindert sind und diese Anweisungen nicht befolgen können.** Lassen Sie sich von einer Person mit gutem Sehvermögen helfen, die in der Anwendung des Kayshild Pens geschult ist.
- Bewahren Sie den Pen und die Nadeln immer **unzugänglich für Dritte, insbesondere Kinder**, auf.
- **Teilen Sie Ihren Pen oder Ihre Nadeln niemals** mit anderen Menschen.
- **Die Nadeln sind nur für den einmaligen Gebrauch. Verwenden Sie niemals die Nadeln erneut**, da dies zu verstopften Nadeln, Verunreinigungen, Infektionen und ungenauen Dosierungen führen kann.
- Pflegekräfte müssen **sehr vorsichtig beim Umgang mit gebrauchten Nadeln sein**, um versehentliche Nadelstichverletzungen und Infektionen zu vermeiden.

#### **ANHANG IV**

### **SCHLUSSFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

## **Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur**

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.