

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kayshild 0,25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Kayshild 0,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Kayshild 1 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Kayshild 1,7 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Kayshild 2,4 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Kayshild 0,25 mg injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty kynä sisältää 1 mg semaglutidia* 1,5 ml:ssa liuosta. Yksi ml liuosta sisältää 0,68 mg semaglutidia*. Yksi esitäytetty kynä sisältää neljä 0,25 mg:n annosta.

Kayshild 0,5 mg injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty kynä sisältää 2 mg semaglutidia* 3 ml:ssa liuosta. Yksi ml liuosta sisältää 0,68 mg semaglutidia*. Yksi esitäytetty kynä sisältää neljä 0,5 mg:n annosta.

Kayshild 1 mg injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty kynä sisältää 4 mg semaglutidia* 3 ml:ssa liuosta. Yksi ml liuosta sisältää 1,34 mg semaglutidia*. Yksi esitäytetty kynä sisältää neljä 1 mg:n annosta.

Kayshild 1,7 mg injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty kynä sisältää 6,8 mg semaglutidia* 3 ml:ssa liuosta. Yksi ml liuosta sisältää 2,27 mg semaglutidia*. Yksi esitäytetty kynä sisältää neljä 1,7 mg:n annosta.

Kayshild 2,4 mg injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty kynä sisältää 9,6 mg semaglutidia* 3 ml:ssa liuosta. Yksi ml liuosta sisältää 3,2 mg semaglutidia*. Yksi esitäytetty kynä sisältää neljä 2,4 mg:n annosta.

*ihmisen glukagonin kaltaisen peptidi 1:n (GLP-1) analogi, joka on tuotettu yhdistelmä-DNA-tekniikalla *Saccharomyces cerevisiae* -soluissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektioneste, liuos (injektioneste) [FlexTouch]

Kirkas ja väritön isotoninen liuos, pH = 7,4

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Kayshild on tarkoitettu yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa sellaisten aikuisten hoitoon, joilla on ei-kirroottinen metabolinen rasvamaksatulehdus (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH), johon liittyy keskivaikea tai pitkälle edennyt maksafibroosi (fibroosin asteet F2–F3).

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Kerran viikossa annettava 2,4 mg:n semaglutidiylläpitoannos saavutetaan aloittamalla 0,25 mg:n annoksella. Ruoansulatuskanavan oireiden todennäköisyyden pienentämiseksi annos suurennetaan viikoittaiseksi 2,4 mg:n ylläpitoannokseksi 16 viikon pituisella jaksolla (ks. taulukko 1). Jos potilaalla on merkittäviä ruoansulatuskanavan oireita, on harkittava hitaampaa annoksen suurentamista tai annoksen pienentämistä edelliseen annokseen, kunnes oireet ovat lievittyneet. Kun oireet ovat lievittyneet, annosta yritetään suurentaa uudelleen.

Taulukko 1. Annoksen suurentamisaikataulu

Annoksen suurentaminen	Viikoittainen annos
Viikot 1–4	0,25 mg
Viikot 5–8	0,5 mg
Viikot 9–12	1 mg
Viikot 13–16	1,7 mg
Ylläpitoannos	2,4 mg

Yli 2,4 mg:n viikoittaisia annoksia ei suositella.

Tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat

Kun semaglutidihoito aloitetaan tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, on harkittava samanaikaisesti annettavan insuliinin tai insuliinin erityistä lisäävien lääkkeiden (kuten sulfonyyliureoiden) annoksen pienentämistä hypoglykemiariskin pienentämiseksi (ks. kohta 4.4).

Annoksen unohtuminen

Unohtunut annos tulee ottaa mahdollisimman pian ja 5 päivän kuluessa annoksen unohtamisesta. Jos aikaa on kulunut yli 5 päivää, unohtunut annos jätetään väliin, ja seuraava annos otetaan tavanomaisen aikataulun mukaisena päivänä. Molemmissa tapauksissa potilas voi palata tavanomaiseen kerran viikossa tapahtuvaan annosteluun. Jos väliin jää useampia annoksia, hoidon uudelleenaloittamisen yhteydessä on harkittava aloitusannoksen pienentämistä.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse säätää iän perusteella. Vähintään 75-vuotiaiden potilaiden hoidosta on vain vähän kokemusta.

Munuaisten vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden semaglutidihoidosta on vain vähän kokemusta. Semaglutidia ei suositella potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (eGFR-arvo < 30 ml/min/1,73 m²), loppuvaiheen munuaissairaus mukaan lukien (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on lievä (Child–Pugh-luokka A) tai keskivaikea (Child–Pugh-luokka B) maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa (Child–Pugh-luokka C) sairastavien potilaiden semaglutidihoidosta on vain vähän kokemusta. Semaglutidihoidon aloittamista ei suositella potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja semaglutidia on käytettävä varoen potilaille, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Metabolista rasvamaksatulehdusta sairastavilla potilailla, joilla maksan toimintakyky on säilynyt, turvallisuusprofiili tunnetaan hyvin (ks. kohta 4.8). Metabolista rasvamaksatulehdusta ja asteen F4c maksafibroosia sairastavista potilaista (Child–Pugh-luokka A) on vain vähän kokemusta. Turvallisuustulokset ovat kuitenkin samankaltaiset kuin tutkimuksissa, joissa potilailla maksan toimintakyky on säilynyt. Kokemusta potilaista, joilla on metabolinen rasvamaksatulehdus (MASH) ja keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole.

Pediatriset potilaat

Kayshild-valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten ja alle 18 vuoden ikäisten nuorten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Ihon alle.

Kayshild annetaan kerran viikossa mihin vuorokaudenaikaan tahansa, aterian kanssa tai ilman.

Se pistetään ihon alle vatsaan, reiteen tai olkavarteen. Pistoskohtaa voidaan vaihdella. Kayshild-valmistetta ei saa pistää laskimoon eikä lihakseen.

Viikoittaista antopäivää voidaan tarpeen mukaan muuttaa, kunhan kahden annoksen väliin jää vähintään 3 päivän (> 72 tunnin) tauko. Kun uusi antopäivä on valittu, jatketaan kerran viikossa tapahtuvaa lääkkeen antoa.

Potilaita on neuvottava lukemaan pakkausselosteessa olevat käyttöohjeet huolellisesti ennen lääkevalmisteen pistämistä.

Ks. kohdasta 6.6 lisätietoja ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Aspiraatio yleisanestesian tai syvän sedaation yhteydessä

GLP-1-reseptoriagonisteja yleisanestesiassa tai syvässä sedaatiossa saaneilla potilailla on ilmoitettu aspiraatiopneumoniatapauksista. Siksi on otettava huomioon lisääntynyt riski mahaan jääneestä sisällöstä viivästyneen tyhjentymisen takia (ks. kohta 4.8) ennen yleisanestesian tai syvän sedaation aikana suoritettavia toimenpiteitä.

Vaikutukset ruoansulatuselimistöön ja kuivuminen

GLP-1-reseptoriagonistien käyttöön voi liittyä ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia. Tämä on otettava huomioon hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita, sillä pahoinvointi,

oksentelu ja ripuli voivat aiheuttaa kuivumista, joka voi harvinaisissa tapauksissa johtaa munuaisten toiminnan heikkenemiseen (ks. kohta 4.8). Semaglutidia saaville potilaille on kerrottava ruoansulatuselimistön haittavaikutuksiin liittyvästä mahdollisesta kuivumisen riskistä, ja heitä on neuvottava ryhtymään varotoimiin nestevajeen välttämiseksi.

Akuutti haimatulehdus

GLP-1-reseptoriagonistien käytön yhteydessä on todettu akuutteja haimatulehduksia (ks. kohta 4.8). Potilaille on kerrottava akuutin haimatulehduksen tyypillisistä oireista. Jos haimatulehdusta epäillään, semaglutidilääkitys on keskeytettävä. Jos akuutti haimatulehdus varmistuu, semaglutidilääkitystä ei pidä aloittaa uudelleen. Varovaisuutta on noudatettava sellaisten potilaiden kohdalla, joilla on joskus ollut haimatulehdus.

Jos muita akuutin haimatulehduksen merkkejä ja oireita ei esiinny, pelkkä haimaentsyymiarvojen nousu ei ole akuuttia haimatulehdusta ennustava tekijä.

Tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat

Semaglutidia ei pidä käyttää insuliinin korvikkeena tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla. Semaglutidia ei pidä käyttää yhdessä muiden GLP-1-reseptoriagonistivalmisteiden kanssa, koska tällaista käyttöä ei ole arvioitu ja yliannostukseen liittyvien haittavaikutusten riskin suurenemista pidetään todennäköisenä.

Hypoglykemia tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla

Insuliinin ja sulfonyyliurean tiedetään aiheuttavan hypoglykemiaa. Potilailla, jotka saavat semaglutidia yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, voi olla suurentunut hypoglykemian riski.

Hypoglykemian riskiä voidaan pienentää sulfonyyliurea- tai insuliiniannosta pienentämällä, kun GLP-1-reseptoriagonistihoido aloitetaan. Kayshild-hoidon lisäämistä insuliinia saavien potilaiden hoitoon ei ole arvioitu.

Diabeettinen retinopatia tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla

Diabeettisen retinopatian komplikaatioiden kehittymisriskin on todettu suurentuneen diabeettista retinopatiaa sairastavilla, semaglutidihoitoa saavilla potilailla (ks. kohta 4.8). Diabeettisen retinopatian tilapäinen vaikeutuminen on liittynyt verensokeritasapainon nopeaan paranemiseen, mutta muitakaan mekanismeja ei voida sulkea pois. Potilaita, joilla on diabeettinen retinopatia ja jotka saavat semaglutidia, on seurattava huolellisesti ja hoidettava kliinisten suositusten mukaisesti.

Kayshild-valmisteen käytöstä ei ole kokemusta tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla, joilla on huonossa hoitotasapainossa oleva tai mahdollisesti epävakaa diabeettinen retinopatia. Kayshild-hoitoa ei suositella tällaisille potilaille.

Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION)

Epidemiologisista tutkimuksista saatujen tietojen perusteella non-arteriittisen anteriorisen iskeemisen optikusneuropatian (NAION) riski on suurentunut semaglutidihoidon aikana. Aikaväli, jolla NAION saattaa kehittyä hoidon aloittamisen jälkeen, ei ole tiedossa. Äkillisen näönmenetyksen tapauksessa on tehtävä silmätutkimus, ja jos NAION-diagnoosi varmistuu, semaglutidihoito on lopetettava (ks. kohta 4.8).

Potilaat, joilla on gastropareesi

Gastropareesia sairastavat potilaat, joita hoidetaan semaglutidilla, voivat saada vakavampia tai vaikeampia ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia. Semaglutidia tulee käyttää varoen näillä potilailla ja sitä ei suositella käytettäväksi, mikäli gastropareesi on vaikea (ks. kohta 4.8).

Potilasryhmät, joita ei ole tutkittu

Kayshild-valmisteen turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu seuraavilla potilasryhmillä:

- tyyppin 1 diabetesta sairastavat potilaat
- potilaat, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)
- potilaat, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta ja metabolinen rasvamaksatulehdus (MASH) (ks. kohta 4.2)
- potilaat, joilla on New York Heart Associationin (NYHA) luokan IV sydämen kongestiivinen vajaatoiminta.

Valmisteen käyttöä näille potilaille ei suositella.

Kokemuksia Kayshild-valmisteen käytöstä seuraavilla potilasryhmillä on vain vähän:

- vähintään 75-vuotiaat potilaat (ks. kohta 4.2)
- potilaat, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.2)
- potilaat, joilla on tulehduksellinen suolistotauti
- potilaat, joilla on metabolinen rasvamaksatulehdus ja painoindeksi $< 25 \text{ kg/m}^2$ (tai $< 23 \text{ kg/m}^2$ aasialaisilla).

Valmistetta on käytettävä varoen näille potilaille.

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Semaglutidi hidastaa mahan tyhjentymistä ja saattaa vaikuttaa suun kautta samanaikaisesti otettavien lääkkeiden imeytymiseen. Semaglutidin 2,4 mg:n annoksella ei kuitenkaan havaittu kliinisesti merkittävää vaikutusta mahalaukun tyhjenemisnopeuteen, todennäköisesti toleranssivaikutuksen vuoksi. Semaglutidia on käytettävä varoen, jos potilas saa samanaikaisesti suun kautta otettavia lääkevalmisteita, jotka vaativat nopeaa imeytymistä ruoansulatuskanavasta.

Varfariini ja muut kumariinijohdokset

Semaglutidi ei muuttanut R- tai S-varfariinin kokonaisaltistusta tai C_{\max} -arvoa varfariinikerta-annoksen (25 mg) jälkeen, ja INR-arvona (International Normalised Ratio) mitatut varfariinin farmakodynaamiset vaikutukset eivät muuttuneet kliinisesti merkittävässä määrin. Tapauksia, joissa INR-arvo on pienentynyt, on kuitenkin raportoitu käytettäessä asenokumarolia ja semaglutidia samanaikaisesti. On suositeltavaa, että varfariinia tai muita kumariinijohdoksia saavien potilaiden INR-arvoa seurataan useammin semaglutidihoidon alussa.

Parasetamoli

Parasetamolin farmakokinetiikan perusteella arvioituna semaglutidin todettiin hidastavan mahan tyhjenemistä vakioidun ateriatestin aikana. Parasetamolin $AUC_{0-60\text{min}}$ pieneni 27 % ja C_{\max} 23 %, kun samanaikaisesti annettiin 1 mg semaglutidia. Parasetamolin kokonaisaltistus ($AUC_{0-5\text{h}}$) ei muuttunut. Semaglutidilla ei havaittu olevan kliinisesti merkittävää vaikutusta parasetamoliin. Semaglutidin kanssa samanaikaisesti annettavan parasetamolin annosta ei tarvitse muuttaa.

Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet

Semaglutidin ei odoteta heikentävän suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden tehoa, koska semaglutidi ei muuttanut etinyyliestradiolin eikä levonorgestreelin kokonaisaltistusta kliinisesti merkittävässä määrin, kun suun kautta otettava yhdistelmäehkäisyvalmistetta (0,03 mg etinyyliestradiolia/0,15 mg levonorgestreelia) annettiin samanaikaisesti semaglutidin kanssa. Etinyyliestradiolialtistus ei muuttunut. Levonorgestreelialtistuksen todettiin suurentuneen 20 % vakaassa tilassa. Minkään yhdisteen C_{\max} ei muuttunut.

Atorvastatiini

Semaglutidi ei muuttanut atorvastatiinin kokonaisaltistusta atorvastatiinikerta-annoksen (40 mg) jälkeen. Atorvastatiinin C_{\max} pieneni 38 %. Tätä ei pidetty kliinisesti merkittävänä.

Digoksiini

Semaglutidi ei muuttanut digoksiinin kokonaisaltistusta tai C_{\max} -arvoa digoksiinikerta-annoksen (0,5 mg) jälkeen.

Metformiini

Semaglutidi ei muuttanut metformiinin kokonaisaltistusta tai C_{\max} -arvoa, kun metformiinia annettiin 500 mg kahdesti päivässä 3,5 päivän ajan.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, suositellaan käyttävän ehkäisyä semaglutidihoidon aikana (ks. kohta 4.5).

Raskaus

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Semaglutidin käytöstä raskaana oleville naisille on vain vähän tietoja. Siksi semaglutidia ei pidä käyttää raskauden aikana. Jos potilas suunnittelee raskautta tai tulee raskaaksi, semaglutidihoito on lopetettava. Semaglutidin käyttö on lopetettava vähintään 2 kuukautta ennen aiotun raskauden alkua pitkän puoliintumisajan vuoksi (ks. kohta 5.2).

Imetys

Semaglutidi erittyi imettävien rottien maitoon. Imetettävään vauvaan kohdistuvia riskejä ei voida sulkea pois, joten semaglutidia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Semaglutidin vaikutuksia ihmisen hedelmällisyyteen ei tunneta. Semaglutidi ei vaikuttanut urosrottien hedelmällisyyteen. Naarasrottien kiimakierron todettiin pidentyneen ja ovulaatioiden lukumäärän hieman pienentyneen käytettäessä annoksia, joihin liittyi emon painon laskua (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Semaglutidilla ei ole haitallista vaikutusta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Huimausta voi kuitenkin ilmetä pääasiassa annoksen suurentamisjakson aikana (ks. kohta 4.8). Ajamisessa ja koneiden käyttämisessä on noudatettava varovaisuutta, jos huimausta ilmenee.

Tyypin 2 diabetesta sairastavat potilaat

Kun semaglutidia käytetään yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, potilaita on neuvottava noudattamaan varotoimia hypoglykemian välttämiseksi ajaessaan ja koneita käyttäessään (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Faasin 3 MASH:ia koskeneissa kliinisissä tutkimuksissa (ESSENCE, ks. kohta 5.1) semaglutidihoidon aikana yleisimmin raportoituja haittavaikutuksia olivat ruoansulatuskanavan häiriöt, kuten pahoinvointi (36,1 %), ripuli (26,8 %), ummetus (22,1 %) ja oksentelu (18,5 %), sekä väsymys (ks. kohta ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus”).

Taulukoitu haittavaikutuslista

Taulukossa 2 on lueteltu semaglutidia koskevat haittavaikutukset. Esitetyt esiintymistiheydet ovat suurimmat raportoinnissa havaitut erot faasin 3 kliinisessä MASH-tutkimuksessa (ESSENCE, ks. kohta 5.1), faasin 3a painonhallintatutkimuksissa (STEP 1–4) ja markkinoilletulon jälkeisissä raporteissa.

Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan ja esiintymistiheyden mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1 / 1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1 / 10\,000$, $< 1 / 1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1 / 10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 2 Haittavaikutukset

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Immuunijärjestelmä				Anafylaktinen reaktio		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		Hypoglykemia potilailla, joilla on tyypin 2 diabetes ^a				
Hermosto	Päänsärky ^{a,b}	Heitehuimaus ^b Dysestesia ^{a,c} Dysgeusia ^{b,c}				
Silmät		Diabeettinen retinopatia tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla ^a			Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION) ^{a,d}	
Sydän		Hypotensio	Ortostaattinen hypotensio Sydämen sykkeen nousu ^{a,c}			
Ruoansulatuselimistö	Oksentelu ^{a,b} Ripuli ^{a,b} Ummetus ^{a,b}	Gastriitti ^{b,c}	Akuutti haimatulehdus ^a			Suolitukos ^{c,d,e}

MedDRA-elinjärjestelmäluokka	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinaisen	Hyvin harvinainen	Tunteaton
	Pahoinvointi ^{a,b} Vatsakipu ^{b,c}	Gastroesofageaalinen refluksitauti ^b Dyspepsia ^b Röyhtäily ^b Ilmavaivat ^b Vatsan turvotus ^b Viivästynyt mahan tyhjeneminen Mahatulehdus Lipaasiarvon nousu ^c	Amylaasiarvon nousu ^c			
Maksa ja sappi		Sappikivitauti ^a				
Iho ja ihonalainen kudos		Hiustenlähtö ^a		Angioedeema		
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Uupumus ^{b,c}	Pistoskohdan reaktiot ^c				

a) Katso valikoitujen hättäväsäikutusten kuvaus alla

b) Havaittu pääasiassa annoksen suurentamisjäkson aikana

c) Suositellut ryhmitellyt termit

d) Muita markkinoilla olevia semaglutidivalmisteita koskevista markkinoilletulon jälkeisistä raporteista

e) Ryhmitelty termi kattaa suositellut termit suolitukos, ileus ja ohutsuolen tukos

Valikoitujen hättäväsäikutusten kuvaus

Ruoansulatuselimistön hättäväsäikutukset

Tapahtumia raportoitiin useimmiten annoksen suurentamisen aikana. ESSENCE-tutkimuksessa pahoinvointia esiintyi 36,1 %:lla semaglutidia saaneista (12,4 %:lla lumelääkettä saaneista), ripulia 26,8 %:lla semaglutidia saaneista (12,2 %:lla lumelääkettä saaneista) ja oksentelua 18,5 %:lla semaglutidia saaneista (5,6 %:lla lumelääkettä saaneista) potilaista. Useimmat tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita ja lyhytkestoisia. Ummetusta esiintyi 22,1 %:lla semaglutidia saaneista (7,8 %:lla lumelääkettä saaneista) potilaista, ja se oli vaikeusasteeltaan lievää tai keskivaikeaa ja pidempikestoista.

ESSENCE-tutkimuksessa ruoansulatuselimistöön kohdistuneet tapahtumat johtivat hoidon pysyvään lopettamiseen 1,6 %:lla semaglutidia saaneista potilaista.

Vaiheen 3a painonhallintatutkimuksissa, joissa potilaat saivat semaglutidia 2,4 mg:n annoksella, 68 viikon tutkimusjäkson aikana esiintyi pahoinvointia 43,9 %:lla semaglutidia saaneista (16,1 %:lla lumelääkettä saaneista), ripulia 29,7 %:lla semaglutidia saaneista (15,9 %:lla lumelääkettä saaneista) ja oksentelua 24,5 %:lla semaglutidia saaneista (6,3 %:lla lumelääkettä saaneista) potilaista. Useimmat tapahtumat olivat lieviä tai keskivaikeita ja lyhytkestoisia. Ummetusta esiintyi 24,2 %:lla semaglutidia saaneista (11,1 %:lla lumelääkettä saaneista) potilaista, ja se oli vaikeusasteeltaan lievää tai keskivaikeaa ja pidempikestoista. Semaglutidia saaneilla potilailla pahoinvoinnin mediaanikesto oli 8 päivää, oksentelun 2 päivää, ripulin 3 päivää ja ummetuksen 47 päivää.

Faasin 3a painonhallintatutkimuksista (semaglutidi 2,4 mg:n annoksella) saatujen tietojen mukaan potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta ($eGFR \geq 30 - < 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), saattaa ilmetä enemmän ruoansulatuskanavan vaikutuksia, kun he saavat semaglutidia.

Gastropareesia sairastavilla potilailla voi esiintyä vakavampia tai vaikeampia ruoansulatuselimistön haittavaikutuksia semaglutidihoidon aikana.

Akuutti haimatulehdus

ESSENCE-tutkimuksessa raportoidun akuutin haimatulehduksen esiintymistiheys oli semaglutidiryhmässä 0,4 % ja lumelääkeryhmässä 0,5 %.

Faasin 3a kliinisissä painonhallintatutkimuksissa, joissa käytettiin semaglutidia 2,4 mg:n annoksella, raportoitiin vahvistettuja akuutteja haimatulehduksia 0,2 %:lla semaglutidia saaneista ja < 0,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Sydän- ja verisuonivaikutuksia koskeneessa SELECT-tutkimuksessa vahvistetun akuutin haimatulehduksen esiintymistiheys oli 0,2 % semaglutidia saaneilla ja 0,3 % lumelääkettä saaneilla potilailla.

Akuutti sappikivitauti

Sappikivitautia raportoitiin ESSENCE-tutkimuksessa 1,4 %:lla semaglutidia saaneista ja 0,8 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Faasin 3a painonhallintatutkimuksissa, joissa käytettiin semaglutidia 2,4 mg:n annoksella, raportoitiin sappikivitautia 1,6 %:lla, ja se johti sappirakkotulehdukseen 0,6 %:lla semaglutidia saaneista potilaista. Sappikivitautia raportoitiin 1,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista ja sappirakkotulehduksesta 0,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Päänsärky

ESSENCE-tutkimuksessa päänsärkyä raportoitiin 8 %:lla semaglutidia saaneista ja 6,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Faasin 3a painonhallintatutkimuksissa, joissa käytettiin semaglutidia 2,4 mg:n annoksella, raportoitiin päänsärkyä 12,8 %:lla semaglutidihoitoa saaneista ja 8,7 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Hiustenlähtö

ESSENCE-tutkimuksessa hiustenlähtöä raportoitiin 1,6 %:lla semaglutidia saaneista potilaista ja 0,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Faasin 3a painonhallintatutkimuksissa, joissa käytettiin semaglutidia 2,4 mg:n annoksella, raportoitiin hiustenlähtöä 2,5 %:lla semaglutidia saaneista ja 1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Tapahtumat olivat pääasiassa lieviä, ja useimmilla potilailla tämä haittavaikutus hävisi hoidon jatkuessa. Hiustenlähtöä raportoitiin useammin potilailla, joilla paino laski enemmän ($\geq 20 \%$).

Sydämen sykkeen nousu

ESSENCE-tutkimuksessa semaglutidia saaneilla potilailla havaittiin sykkeen nousseen keskimäärin 2 lyöntiä/ minuutti viikolla 72 verrattuna lähtötason keskiarvoon, 75 lyöntiä/ minuutti. Niiden potilaiden osuus, joiden syke oli minä tahansa hoitajakson mittausajankohtana noussut lähtötasoon verrattuna eniten, ≥ 10 lyöntiä/ minuutti, oli 43,3 % semaglutidia 2,4 mg:n annoksella saaneiden ryhmässä ja 50,4 % lumelääkeryhmässä.

Faasin 3a painonhallintatutkimuksissa, joissa käytettiin semaglutidia 2,4 mg:n annoksella, semaglutidia saaneilla potilailla havaittiin sykkeen nousseen keskimäärin 3 lyöntiä/ minuutti verrattuna lähtötason keskiarvoon, 72 lyöntiä/ minuutti. Niiden tutkittavien osuus, joiden syke oli minä tahansa hoitajakson mittausajankohtana noussut lähtötasoon verrattuna ≥ 10 lyöntiä/ minuutti, oli 67 % semaglutidiryhmässä ja 50,1 % lumelääkeryhmässä.

Immunogeenisuus

Proteiineja tai peptidejä sisältävillä lääkevalmisteilla saattaa olla immunogeenisiä ominaisuuksia, joten potilaille voi kehittyä vasta-aineita semaglutidihoidon jälkeen. ESSENCE-tutkimuksessa niiden potilaiden osuus, joilla todettiin semaglutidivasta-aineita milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen, oli pieni (0,4 %).

Faasin 3a painonhallintatutkimuksissa, joissa käytettiin semaglutidia 2,4 mg:n annoksella, niiden potilaiden osuus, joilla todettiin semaglutidivasta-aineita milloin tahansa lähtötilanteen jälkeen, oli

pieni (2,9 %), eikä yhdelläkään potilaalla ollut tutkimuksen päättyessä semaglutidia neutraloivia vasta-aineita eikä semaglutidivasta-aineita, joilla olisi ollut endogeenista GLP-1:tä neutraloiva vaikutus. Hoidon aikana suuret semaglutidipitoisuudet ovat saattaneet alentaa määritysten herkkyyttä, joten väärin negatiivisten tulosten riskiä ei voida sulkea pois. Tutkittavilla, joilla todettiin vasta-aineita hoidon aikana tai sen jälkeen, vasta-aineiden esiintyminen oli kuitenkin ohimenevää, eikä sillä ollut ilmeistä vaikutusta tehoon ja turvallisuuteen.

Tuntohäiriöt

ESSENCE-tutkimuksessa raportoitiin tapahtumia, joiden kliiniseen kuvaan liittyi ihotunnon muutoksia, kuten parestesiaa, hyperestesiaa, ihon kipua, ihon herkistymistä, tuntohäiriöitä ja ihon polttelua, 2,9 %:lla semaglutidia saaneista ja 1,5 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Faasin 3a painonhallintatutkimuksissa, joissa käytettiin semaglutidia 2,4 mg:n annoksella, raportoitiin tapahtumia, joiden kliiniseen kuvaan liittyi ihotunnon muutoksia, 2,1 %:lla semaglutidia 2,4 mg:n annoksella saaneista ja 1,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Molemmissa kliinisissä kehitysohjelmissa tapahtumat olivat vaikeusasteeltaan lieviä tai keskivaikeita, ja useimmilla potilailla tapahtumat hävisivät hoidon jatkuessa.

Hypoglykemia tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla

ESSENCE-tutkimuksessa kliinisesti merkittävää hypoglykemiaa (< 3,0 mmol/l) havaittiin 6,1 %:lla (0,068 tapahtumaa/potilasvuosi) semaglutidia saaneista ja 5 %:lla (0,12 tapahtumaa/potilasvuosi) lumelääkettä saaneista potilaista. Vaikeaa hypoglykemiaa (toipuminen edellytti ulkopuolista apua) raportoitiin semaglutidin käytön yhteydessä 2,2 %:lla potilaista (0,015 tapahtumaa/potilasvuosi) ja lumelääkkeen käytön yhteydessä 0,5 %:lla potilaista (0,003 tapahtumaa/potilasvuosi). Faasin 3a tutkimuksessa aikuisilla, jotka olivat ylipainoisia tai lihavia ja joilla oli tyypin 2 diabetes (STEP 2), kliinisesti merkittävää hypoglykemiaa havaittiin 6,2 %:lla (0,1 tapahtumaa/potilasvuosi) semaglutidia saaneista ja 2,5 %:lla (0,03 tapahtumaa/potilasvuosi) lumelääkettä saaneista tutkittavista. Hypoglykemiaa havaittiin semaglutidihoidon yhteydessä sekä käytettäessä samanaikaisesti sulfonyyliureaa että ilman sulfonyyliurean käyttöä. Yksi tapaus (0,2 % tutkittavista, 0,002 tapahtumaa/potilasvuosi) raportoitiin vaikeana tutkittavalla, joka ei saanut samanaikaisesti sulfonyyliureaa. Hypoglykemian riski suureni, kun semaglutidia käytettiin sulfonyyliurean kanssa.

Diabeettinen retinopatia tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla

Kaksi vuotta kestäneessä kliinisessä tutkimuksessa arvioitiin 0,5 mg:n ja 1 mg:n semaglutidiannoksia verrattuna lumelääkkeeseen 3 297:llä tyypin 2 diabetesta sairastavalla potilaalla, joilla oli suuri sydän- ja verisuonitapahtumien riski ja huonossa hoitotasapainossa oleva veren glukoosipitoisuus ja jotka olivat sairastaneet diabetesta kauan. Tässä tutkimuksessa esiintyi vahvistettuja diabeettisen retinopatian komplikaatioita useammin semaglutidia saaneilla (3 %) kuin lumelääkettä saaneilla (1,8 %) potilailla. Tämä havainto tehtiin niiden insuliinihoitoa saaneiden potilaiden kohdalla, joiden tiedettiin sairastavan diabeettista retinopatiaa. Hoitojen välinen ero ilmeni varhain ja säilyi koko tutkimuksen ajan.

ESSENCE-tutkimuksessa verkkokalvon häiriöitä raportoitiin 3,1 %:lla semaglutidia saaneista potilaista ja 4,1 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Pienellä osalla potilaista raportoitiin diabeettista retinopatiaa (1,1 %:lla semaglutidia saaneista ja 1,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista).

Faasin 3a tutkimuksessa aikuisilla, jotka olivat ylipainoisia tai lihavia ja joilla oli tyypin 2 diabetes (STEP 2), verkkokalvon häiriöitä raportoitiin 6,9 %:lla semaglutidia 2,4 mg:n annoksella saaneista, 6,2 %:lla semaglutidia 1 mg:n annoksella saaneista ja 4,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Suurin osa tapahtumista raportoitiin diabeettisena retinopatiaa (4 % [semaglutidi 2,4 mg:n annoksella], 2,7 % [semaglutidi 1,0 mg:n annoksella] ja 2,7 % [lumelääke]) ja ei-proliferatiivisena retinopatiaa (0,7 % [semaglutidi 2,4 mg:n annoksella], 0 % [semaglutidi 1,0 mg:n annoksella] ja 0 % [lumelääke]).

Non-arteriittinen anteriorinen iskeeminen optikusneuropatia (NAION)

Useista laajoista epidemiologisista tutkimuksista saadut tulokset viittaavat siihen, että NAION-tilan kehittymisen suhteellinen riski suurenee tyypin 2 diabetesta sairastavilla aikuisilla semaglutidialtistuksen yhteydessä noin kaksinkertaiseksi, mikä vastaa noin yhtä lisätapausta 10 000:ta henkilöhoitovuotta kohti.

Pediatriset potilaat

Semaglutidia ei ole tutkittu alle 18-vuotiailla lapsilla ja nuorilla, joilla on metabolinen rasvamaksatulehdus.

Kliinisessä tutkimuksessa, joka tehtiin 12 – < 18-vuotiailla nuorilla, jotka olivat lihavia tai ylipainoisia ja joilla oli vähintään yksi painoon liittyvä liitännäissairaus, 133 potilaalle annettiin semaglutidia.

Tutkimus kesti 68 viikkoa.

Haittavaikutusten esiintymistiheys, tyyppi ja vaikeusaste olivat nuorilla yleisesti ottaen verrattavissa aikuisväestössä havaittuihin. Sappikivitäutiä raportoitiin 3,8 %:lla semaglutidia saaneista ja 0 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Vaikutuksia kasvuun tai murrosiän kehitykseen ei havaittu 68 hoitoviikon jälkeen.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksen pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Semaglutidin yliannostukseen saattaa liittyä ruoansulatuselimistön häiriöitä, jotka voivat johtaa elimistön kuivumiseen. Yliannostustapauksissa on tarkkailtava potilaan kliinisiä oireita ja aloitettava asianmukainen tukihoido.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Diabeteslääkkeet, GLP-1-analogit, ATC-koodi: A10BJ06

Vaikutusmekanismi

Semaglutidi on GLP-1-analogi, jonka aminohappojärjestys on 94-prosenttisesti homologinen ihmisen GLP-1:n kanssa. Semaglutidi vaikuttaa GLP-1-reseptoriagonistina, joka sitoutuu selektiivisesti GLP-1-reseptoriin ja aktivoi sen. GLP-1-reseptori on luontaisen GLP-1:n kohde. GLP-1-reseptoreja on laajalti koko elimistössä (esim. haimassa, munuaisissa, aivoissa, sydämessä, verisuonistossa, immuunijärjestelmässä ja keuhkoissa). Niitä ei kuitenkaan ole havaittu maksasoluissa.

Maksaspesifinen vaikutusmekanismi on monitekijäinen, ja sen uskotaan välittyvän metabolisten tekijöiden paranemisen kautta, mukaan lukien painon lasku, glukoosi- ja lipidimetabolian paraneminen sekä tulehduksen väheneminen. Semaglutidi vaikuttaa sekä tulehduksen että fibroosin geenireitteihin, jolloin metabolista rasvamaksatulehdusta sairastavan henkilön proteomiprofiili muuttuu myönteisesti. Lisäksi semaglutidi vähentää rasvan kertymistä maksaan.

Semaglutidi alentaa painoa vähentämällä ruokahalua ja siten energiansaantia. Lisäksi semaglutidi vähentää mieltymystä runsaasti rasvaa sisältäviin ruokiin.

Semaglutidi pienentää lisäksi veren glukoosipitoisuutta glukoosista riippuvaisesti stimuloimalla insuliinin eritystä ja vähentämällä glukagonin eritystä, kun veren glukoosipitoisuus on korkea. Mekanismin, jolla veren glukoosipitoisuus pienenee, liittyy myös lievä mahan tyhjenemisen hidastuminen pian aterian jälkeen. Hypoglykemian aikana semaglutidi vähentää insuliinin eritystä mutta ei häiritse glukagonin eritystä.

Semaglutidilla on suotuisa vaikutus veren lipiditasoihin, ja se alentaa systolista verenpainetta ja vähentää tulehdusta. Lisäksi eläinkokeet ovat osoittaneet, että semaglutidi vähentää ateroskleroosin kehittymistä ja saa aikaan anti-inflammatorisen vaikutuksen sydän- ja verisuonijärjestelmässä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Metabolisen rasvamaksatulehduksen aktiivisuus

Semaglutidi lievittää metabolisen rasvamaksatulehduksen aktiivisuuden osatekijöitä vähentämällä histologian perusteella arvioitua steatoosia, tulehdusta ja maksasolujen paisumista (ballooning).

Lisäksi semaglutidi vähentää maksan steatoosia arvioituna transientilla elastografialla (Transient Elastography, TE), jossa käytetään kontrolloitua vaimennusparametria (Controlled Attenuation Parameter, CAP) ja MRI-PDFF-magneettikuvausmenetelmää (Magnetic Resonance Imaging, Proton Density Fat Fraction).

Myös alaniiniaminotransferaasi- (ALAT) ja aspartaattiaminotransferaasi- (ASAT) arvojen on havaittu parantuneen.

Maksafibroosi

Semaglutidi vähentää transientilla elastografialla arvioituna maksan jäykkyyttä ja pienentää ELF-fibroosilaskurin (Enhanced Liver Fibrosis) pistemäärää ja tyypin III kollageenin propeptidi (Pro-C3) -biomarkkerin määrää.

Paastolipidit

Semaglutidi pienensi lumelääkkeeseen verrattuna paastotriglyseridipitoisuutta 17 % ja suurensi HDL-pitoisuutta 4,7 %.

Glukoosi ja insuliiniherkkyys

Metabolista rasvamaksatulehdusta ja tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla semaglutidi pienensi HbA_{1c}-arvoa 1,1 % lumelääkkeeseen verrattuna (0 %).

Metabolista rasvamaksatulehdusta sairastavilla potilailla, joilla ei ollut tyypin 2 diabetesta, insuliiniresistenssi väheni homeostaasimallilla (HOMA-IR) arvioituna enemmän semaglutidia käytettäessä (-32,5 %) kuin lumelääkettä käytettäessä (-0,5 %).

Glukoosista riippuvainen insuliinin ja glukagonin erityis

Semaglutidi pienensi veren korkeita glukoosipitoisuuksia glukoosista riippuvaisesti stimuloimalla insuliinin eritystä ja vähentämällä glukagonin eritystä. Semaglutidin käytön yhteydessä tyypin 2 diabetesta sairastavien potilaiden insuliinin erittymisnopeus oli vastaavanlainen kuin terveillä tutkittavilla.

Indusoidun hypoglykemian aikana semaglutidi ei muuttanut glukagonipitoisuuden suurenemisen säätelyvasteita eikä vaikuttanut C-peptidiarvon pienenemiseen tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla lumelääkkeeseen verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

Semaglutidin tehoa ja turvallisuutta on arvioitu yhdessä faasin 3 tutkimuksessa (ESSENCE) metabolista rasvamaksatulehdusta ja asteen F2 tai F3 maksafibroosia sairastavilla aikuisilla potilailla.

ESSENCE on 240 viikon pituinen satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmillä toteutettava monikeskustutkimus. Tutkimukseen otetuilla potilailla oli lähtötilanteessa tai äskettäin otettu maksabiopsia, jonka perusteella heillä oli todettu kliinisesti merkittävä metabolinen rasvamaksatauti (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD), joka oli määritetty metaboliseksi rasvamaksatulehdukseksi (MASH), johon liittyi asteen F2 tai F3 maksafibroosi sekä alkoholiin liittymättömän rasvamaksataudin aktiivisuuden pistemäärä (Non-alcoholic fatty liver disease Activity Score, NAS) ≥ 4 ja vähintään yksi piste steatoosin, lobulaarisen tulehduksen ja maksasolujen paisumisen (ballooning) kohdalla. Tehon määrittäminen perustui siihen, miten lähtötilanteen jälkeen 72 viikon kohdalla otettujen maksabiopsioiden perusteella semaglutidi oli vaikuttanut rasvamaksatulehduksen paranemiseen (määriteltiin seuraavasti: NAS-pistemäärä 0–1 tulehdukselle, 0 maksasolujen paisumiselle [ballooning] ja mikä tahansa pistemäärä steatoosille [NASH CRN eli Non-

Alcoholic Steatohepatitis, Clinical Research Network -luokituksen perusteella]) ilman maksafibroosin pahenemista (fibroosi luokiteltiin NASH CRN -fibroosiasteikolla 0–4) sekä maksafibroosin lievittymiseen ainakin yhdellä asteella (määriteltiin ≥ 1 asteen paranemiseksi NASH CRN -fibroosiasteikolla) ilman rasvamaksatulehduksen pahenemista (määriteltiin seuraavasti: NAS-pistemäärä ei suurentunut lähtötilanteesta maksasolujen paisumisen (ballooning), tulehduksen tai steatoosin osalta).

Yhteensä 800 potilasta, jotka satunnaistettiin saamaan semaglutidia (534 potilasta) tai lumelääkettä (266 potilasta) suhteessa 2:1, otettiin mukaan välianalyysiin viikolla 72. Näistä 31,3 %:lla oli metabolinen rasvamaksatulehdus ja asteen F2 maksafibroosi ja 68,8 %:lla metabolinen rasvamaksatulehdus ja asteen F3 maksafibroosi lähtötilanteessa arvioituna. Iän keskiarvo oli 56 vuotta, ja 25,3 % oli yli 65-vuotiaita. 57,1 % oli naisia. Painoindeksin keskiarvo oli 34,6 kg/m², 6,6 %:lla painoindeksi oli < 25, 72,8 %:lla painoindeksi oli ≥ 30 ja 55,9 %:lla oli tyypin 2 diabetes. Lähtötason arvo transientilla elastografialla arvioidulle maksan jäykkyydelle (geometrinen keskiarvo) oli 11,5 kPa, ELF-pistemäärä (mediaani) oli 9,9, FIB-4-indeksi (mediaani) 1,6, ALAT (geometrinen keskiarvo) 56,8 yksikköä/l ja ASAT (geometrinen keskiarvo) 46,6 yksikköä/l.

Viikolla 72 semaglutidi oli lumelääkettä parempi, kun tarkasteltiin rasvamaksatulehduksen paranemista ilman maksafibroosin pahenemista, maksafibroosin lievittymistä ilman rasvamaksatulehduksen pahenemista sekä rasvamaksatulehduksen paranemista niin, että samalla maksafibroosi lievittyi (ks. taulukko 3). Semaglutidihoito johti myös suurempaan ja pitkäkestoiseen painon laskuun ja ei-invasiivisten maksaan liittyvien tutkimusten tulosten paranemiseen lumelääkkeeseen verrattuna viikolla 72 (ks. taulukko 3).

Teho havaittiin riippumatta iästä, sukupuolesta ja etnisestä alkuperästä ja taustasta sekä lähtötilanteen fibroosin asteesta, maksan toiminnasta, painoindeksistä, munuaisten toiminnan asteesta ja siitä, oliko tutkittavalla tyypin 2 diabetes.

Taulukko 3 ESSENCE: Viikon 72 tulokset

	semaglutidi 2,4 mg	lumelääke
Koko analyysijoukko (N)	534	266
Rasvamaksatulehduksen paraneminen ilman maksafibroosin pahenemista¹		
Vasteen saaneiden osuus (%) ²	62,9	34,3
Ero (prosenttiyksikköjä) lumelääkkeeseen verrattuna ³ [95 %:n luottamusväli]	28,6 [21,1; 36,2]*	-
Maksafibroosin lievittyminen ilman rasvamaksatulehduksen pahenemista⁴		
Vasteen saaneiden osuus (%) ²	36,8	22,4
Ero (prosenttiyksikköjä) lumelääkkeeseen verrattuna ³ [95 %:n luottamusväli]	14,4 [7,5; 21,3]*	-
Rasvamaksatulehduksen paraneminen ja maksafibroosin lievittyminen⁵		
Vasteen saaneiden osuus (%) ²	32,7	16,1
Ero (prosenttiyksikköjä) lumelääkkeeseen verrattuna ³ [95 %:n luottamusväli]	16,5 [10,2; 22,8]*	-
Paino		
Lähtötaso (kg)	95,4	97,6
Muutos (%) lähtötasosta ⁶	-10,5	-2,0
Ero (prosenttiyksikköjä) lumelääkkeeseen verrattuna ⁶ [95 %:n luottamusväli]	-8,5 [-9,5; -7,4]*	-
Transientilla elastografialla arvioitu maksan jäykkyys		
Potilaiden määrä lähtötilanteessa ⁷	417	216
Lähtötaso (kPa) ⁸	11,5	11,6
Muutos (%) lähtötasosta ⁶	-31,1	-13,5
Suhteellinen ero (%) lumelääkkeeseen verrattuna ⁶ [95 %:n luottamusväli]	-20,4 [-25,9; -14,4]	-
ELF-pistemäärä		
Lähtötaso	10,0	10,0
Muutos lähtötasosta ⁶	-0,57	0,01

	semaglutidi 2,4 mg	lumelääke
Ero lumelääkkeeseen verrattuna ⁶ [95 %:n luottamusväli]	-0,57 [-0,68; -0,47]	-
ALAT		
Lähtötaso (yksikköä/l) ⁸	57,1	56,4
Muutos (%) lähtötasosta ⁶	-52,1	-22,2
Suhteellinen ero (%) lumelääkkeeseen verrattuna ⁶ [95 %:n luottamusväli]	-38,5 [-43,4; -33,1]	-
ASAT		
Lähtötaso (yksikköä/l) ⁸	46,9	45,9
Muutos (%) lähtötasosta ⁶	-44,9	-17,1
Suhteellinen ero (%) lumelääkkeeseen verrattuna ⁶ [95 %:n luottamusväli]	-33,5 [-37,9; -28,9]	-

ALAT: alaniinitransaminaasi, ASAT: aspartaattiaminotransferaasi, ELF: Enhanced Liver

Fibrosis -fibroosilaskuri, TE: maksakaikokuvaus (transientti elastografia)

* p < 0,0001 (korjaamaton kaksitahoinen) paremmuuden suhteen.

¹ Rasvamaksatulehduksen paranemisen määritelmänä on alkoholiin liittymättömän rasvamaksataudin (NAFLD) aktiivisuuden pistemäärä 0–1 tulehduksen osalta, 0 maksasolujen paisumisen (ballooning) osalta ja mikä tahansa steatoosiarvo (Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network [NASH CRN] -luokituksen mukaan). Fibroosi luokitellaan NASH CRN -fibroosiasteikolla 0–4.

² Puuttuvat havainnot imputoitin käyttäen ei-ehdolliseen viiteryhmään perustuvaa moni-imputointia (MI).

³ Arvioitu Cochran–Mantel–Haenszelin testillä, ositettu lähtötilanteen diabetesstatuksen ja lähtötilanteen fibroosistatukseen mukaan.

⁴ Fibroosin lievittyminen määritellään NASH CRN -fibroosiasteikolla ≥ 1 asteen paranemiseksi.

Rasvamaksatulehduksen pahenemattomuus määritellään seuraavasti: NAS-pistemäärä ei suurene lähtötilanteesta maksasolujen paisumisen (ballooning), tulehduksen tai steatoosin osalta.

⁵ Rasvamaksatulehduksen paranemisen määritelmänä on NAS-pistemäärä 0–1 tulehduksen osalta, 0 maksasolujen paisumisen (ballooning) osalta ja mikä tahansa steatoosiarvo (NASH CRN -luokituksen mukaan). Fibroosin lievittyminen määritellään NASH CRN -fibroosiasteikolla ≥ 1 asteen paranemiseksi.

⁶ Arvioitu käyttäen ANCOVA-mallia, jossa on käytetty ei-ehdolliseen viiteryhmään perustuvaa moni-imputointia.

⁷ Potilaat tutkimuskeskuksista, joissa on käytettävissä kyseinen laite.

⁸ Geometrinen keskiarvo.

Sydän- ja verisuonitautiturvallisuus

Satunnaistetusta, kaksoissokkoutetusta, lumelääkekontrolloidusta, tapahtumalähtöisestä SELECT-tutkimuksesta, johon osallistui 17 604 potilasta, joilla oli todettu sydän- ja verisuonitauti ja joiden painoindeksi oli ≥ 27 kg/m², saatuihin tietoihin perustuen ei ole mitään merkkejä vahingollisista kardiovaskulaarisista turvallisuuslöydöksistä. Tässä tutkimuksessa vakavia sydän- ja verisuonihaittatapahtumia (MACE), määriteltynä yhdistetyksi päätapahtumaksi, joka sisältää sydän- ja verisuonitautikuoleman (sisältäen määrittämättömän kuolinsyyin), ei-fataalin sydäninfarktin tai ei-fataalin aivohaverin, oli riskitiheyksien suhteella (HR) 0,80, [0,72; 0,90] [95 %:n luottamusväli]) vähemmän semaglutidiryhmässä. Jokaisen MACE-tapahtumien osatekijän ilmeneminen väheni.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Kayshild-valmisteen käytöstä MASH:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatrisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Ehdollinen myyntilupa

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Luonnolliseen GLP-1:een verrattuna semaglutidin puoliintumisaika on pitkä (noin 1 viikko), minkä vuoksi semaglutidi sopii annettavaksi ihon alle kerran viikossa. Pääasiallinen puoliintumisaikaa pidentävä mekanismi on sitoutuminen albumiiniin, mikä pienentää yhdisteen munuaispuhdistumaa ja suojaa sitä metaboliselta hajoamiselta. Semaglutidi on stabiloitu myös DPP-4-entsyymin välityksellä tapahtuvaa hajoamista vastaan.

Imeytyminen

Keskimääräinen semaglutidin vakaan tilan pitoisuus ihonalaisen ylläpitoannoksen antamisen jälkeen oli noin 80 nmol/l metabolista rasvamaksatulehdusta ja asteen F2 tai F3 maksafibroosia sairastavilla potilailla vaiheen 3a tutkimuksesta saatujen tietojen perusteella. Tässä tutkimuksessa 90 %:lla potilaista keskimääräiset pitoisuudet olivat 52–122 nmol/l. Vakaan tilan semaglutidialtistus suureni suhteessa annokseen annosalueella 0,25–2,4 mg kerran viikossa. Vakaan tilan altistus pysyi vakaana ajan myötä viikkoon 72 asti arvioituna. Vastaavanlainen altistus saavutettiin riippumatta siitä, annettiin semaglutidi ihon alle vatsaan, reiteen vai olkavarteen. Semaglutidin absoluuttinen hyötyosuus oli 89 %.

Jakautuminen

Ihon alle annetun semaglutidin keskimääräinen jakautumistilavuus potilailla, joilla oli metabolinen rasvamaksatulehdus ja asteen F2 tai F3 maksafibroosi, oli noin 13,7 l. Semaglutidi sitoutui suuressa määrin plasman albumiiniin (> 99 %).

Biotransformaatio

Ennen elimistöä poistumista semaglutidi metaboloituu suuressa määrin peptidirungon proteolyyttisen pilkkoutumisen ja rasvahapposivuketjun sekventiaalisen beetaoksidaation kautta. Yhdeksi aktiivisista metaboloivista entsyymeistä tunnistettiin neutraali endopeptidaasi (NEP-entsyymi).

Eliminaatio

Semaglutidiin liittyvät aineet erittyvät pääasiassa virtsaan ja ulosteeseen. Noin 3 % imeytyneestä annoksesta erittyi virtsaan muuttumattomana semaglutidina.

Potilailla, joilla oli metabolinen rasvamaksatulehdus ja asteen F2 tai F3 maksafibroosi, semaglutidin puhdistuma oli noin 0,05 l/h. Semaglutidin eliminaation puoliintumisaika on noin 1 viikko, joten sitä on verenkierrossa noin 7 viikon ajan viimeisen 2,4 mg:n annoksen saamisen jälkeen.

Erytisryhmät

Iäkkäät

Faasin 2 ja faasin 3 tutkimuksista, joihin kuului 18–80-vuotiailla potilaita, saadun tiedon perusteella iällä ei ollut vaikutusta semaglutidin farmakokinetiikkaan.

Sukupuoli ja etninen alkuperä ja tausta

Sukupuoli (494 naista, 326 miestä), etninen alkuperä (valkoihoinen ja muu [641 potilasta], aasialainen [179 potilasta]) ja etninen tausta (taustaltaan espanjankielinen tai latinalaisamerikkalainen [137 potilasta], taustaltaan muu kuin espanjankielinen tai latinalaisamerikkalainen [683 potilasta]) eivät vaikuttaneet semaglutidin farmakokinetiikkaan faasin 2 ja faasin 3 tutkimuksista saadun tiedon perusteella.

Paino

Paino vaikutti semaglutidialtistukseen. Suurempi paino oli yhteydessä pienempään altistukseen; 20 %:n ero henkilöiden painossa aiheuttaa noin 19 %:n eron altistuksessa. Viikoittaisella 2,4 mg:n semaglutidiannoksella saavutettiin riittävä systeeminen altistus, jos potilaan paino oli 42,7–206 kg.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoiminta ei vaikuttanut semaglutidin farmakokinetiikkaan kliinisesti merkittävällä tavalla. Tämä osoitettiin antamalla 0,5 mg:n kerta-annos semaglutidia eriasteista munuaisten vajaatoimintaa (lievä, keskivaikea, vaikea tai dialyysiä vaativa) sairastaville potilaille ja vertaamalla tuloksia potilaisiin, joiden munuaiset toimivat normaalisti. Tämä osoitettiin faasin 2 ja faasin 3 tutkimuksista saadun tiedon perusteella myös metabolista rasvamaksatulehdusta sairastavien potilaiden kohdalla, joilla oli lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoiminta ei vaikuttanut semaglutidialtistukseen. Semaglutidin farmakokinetiikkaa arvioitiin tutkimuksessa, jossa eriasteista maksan vajaatoimintaa (lievä [Child–Pugh A], keskivaikea [Child–Pugh B]), vaikea [Child–Pugh C]) sairastaville potilaille annettiin 0,5 mg:n kerta-annos semaglutidia, ja tuloksia verrattiin potilaisiin, joiden maksa toimi normaalisti.

Maksafibroosi

Maksafibroosin aste (F1–F4c) ei vaikuttanut semaglutidialtistukseen faasin 2 ja faasin 3 tutkimuksista saadun tiedon perusteella.

Diabetesstatus

Tyyppin 2 diabetes ei vaikuttanut semaglutidialtistukseen faasin 2 ja faasin 3 tutkimuksista saadun tiedon perusteella.

Immunogeenisuus

Semaglutidihoidon yhteydessä kehittyi harvinaisissa tapauksissa semaglutidivasta-aineita (ks. kohta 4.8). Tällä vasteella ei näyttänyt olevan vaikutusta semaglutidin farmakokinetiikkaan.

Pediatriset potilaat

Semaglutidin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden metabolista rasvamaksatulehdusta sairastavien lasten ja nuorten hoidossa ei ole tutkittu.

Semaglutidin farmakokineettisiä ominaisuuksia arvioitiin kliinisessä tutkimuksessa 12 – < 18-vuotiailla nuorilla potilailla, jotka olivat lihavia tai ylipainoisia ja joilla oli vähintään yksi painoon liittyvä liitännäissairaus (124 potilasta, paino 61,6–211,9 kg). Semaglutidialtistus nuorilla oli samankaltainen kuin lihavilla tai ylipainoisilla aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta tai genotoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten prekliiniset tiedot eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Jyrsijöillä todetut ei-letaalit kilpirauhasen C-solukasvaimet ovat GLP-1-reseptoriagonistien luokkavaikutus. Rotilla ja hiirillä tehdyissä, 2 vuotta kestäneissä karsinogeenisuustutkimuksissa kliinisesti merkityksellinen semaglutidialtistus aiheutti kilpirauhasen C-solukasvaimia. Muita hoitoon liittyviä kasvaimia ei havaittu. Jyrsijöiden C-solukasvaimet johtuvat ei-genotoksisesta, spesifisestä GLP-1-reseptorivälitteisestä mekanismista, jolle jyrsijät ovat erityisen herkkiä. Merkityksen ihmiselle katsotaan olevan pieni, mutta sitä ei voida sulkea täysin pois.

Rotilla tehdyissä hedelmällisyystutkimuksissa semaglutidi ei vaikuttanut parittelukykyyn tai urosrottien hedelmällisyyteen. Naarasrottien kiimakierron todettiin pidentyneen ja keltarauhasen (ovulaatioiden) lukumäärän hieman pienentyneen käytettäessä annoksia, joihin liittyi emon painon laskua.

Rotilla tehdyissä alkion- ja sikiönkehitystä koskeneissa tutkimuksissa semaglutidi aiheutti alkiotoksisuutta kliinisesti merkityksellistä altistusta pienempinä annoksina. Semaglutidi aiheutti emoille huomattavaa painon laskua ja heikensi alkioiden eloonjäämistä ja kasvua. Sikiöillä todettiin merkittäviä luuston ja sisäelinten epämuodostumia, mukaan lukien pitkiin luihin, kylkiluihin, nikamiin, häntään, verisuoniin ja aivokammioihin kohdistuneita vaikutuksia. Mekanistiset arvioinnit viittasivat siihen, että alkiotoksisuuteen vaikutti GLP-1-reseptorivälitteinen häiriö ravinteiden

kulkeutumisessa ruskuaispussin kautta rotan alkioille. Tämän mekanismin merkitystä ihmisille pidetään epätodennäköisenä, koska ruskuaispussin anatomiasa ja toiminnassa on lajikohtaisia eroja eikä GLP-1-reseptori ilmenny muiden kädellisten ruskuaispussissa. Ei kuitenkaan voida sulkea pois, etteikö semaglutidilla voisi olla suoraa vaikutusta sikiöön.

Kaneilla ja jaavanmakakeilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa kliinisesti merkityksellisten altistusten yhteydessä havaittiin enemmän keskenmenoja ja sikiöpoikkeavuuksien ilmaantuvuuden lievää suurenemista. Löydöksiä todettiin emoilla, joilla esiintyi huomattavaa painon laskua (jopa 16 %). Ei ole tiedossa, liittyvätkö nämä vaikutukset emon vähentyneeseen ruoankulutukseen, joka on GLP-1:n suora vaikutus.

Syntymänjälkeistä kasvua ja kehitystä arvioitiin jaavanmakakeilla. Poikaset olivat syntyessään hieman pienempiä, mutta kasvu tasoittui imetyksen aikana.

Nuorilla rotilla semaglutidi aiheutti sukupuolisen kypsymisen viivästymistä sekä uroksilla ja naarilla. Tämä viive ei vaikuttanut kummankaan sukupuolen hedelmällisyyteen tai lisääntymiskykyyn eikä aiheuttanut naarasrotille keskenmenoja.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumfosfaattidihydraatti
Propyleeniglykoli
Fenoli
Kloorivetyhappo (pH:n säätöön)
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa.

6.3 Kesto aika

Ennen käyttöönottoa: 3 vuotta.

Ensimmäisen käytön jälkeen: 6 viikkoa. Säilytä alle 30 °C tai jääkaapissa (2 °C – 8 °C).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Älä säilytä lähellä jääkaapin kylmälevyä.
Ei saa jäätyä.

Pidä kynän suojus paikoillaan, kun et käytä kynää. Herkkä valolle.

Säilytysolosuhteet ensimmäisen käytön jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

1,5 ml:n tai 3 ml:n lasinen sylinteriampulli (tyypin I lasia), joka on suljettu toisesta päästä kumisella männällä (klooributyylä) ja toisesta päästä alumiinikorkilla, jossa on laminoitu kumisuljain (bromibutyylä/polyisopreenia). Sylinteriampulli on kertakäyttöisessä, esitäytetyssä kynässä, joka on valmistettu polypropeenista, polyoksimetyleenistä, polykarbonaatista ja akryylinitriilibutadieenistyyreenistä.

Pakkauksessa on 1 esitötetty kynä ja 4 kertakäyttöistä NovoFine Plus -neulaa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Kayshild-valmistetta ei saa käyttää, jos se ei ole kirkasta ja väritöntä. Jäätynyttä kynää ei saa käyttää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Kynä on tarkoitettu useampaa käyttökertaa varten. Se sisältää neljä (4) annosta. Neljän annoksen pistämisen jälkeen kynään saattaa jäädä liuosta, vaikka anto on tapahtunut oikein. Jäljelle jäänyt liuos ei riitä annokseen, ja kynä on hävitettävä.

Potilasta on neuvottava hävittämään injektioneula paikallisten vaatimusten mukaisesti aina pistoksen jälkeen ja säilyttämään Kayshild-kynä ilman injektioneulaa. Näin voidaan ehkäistä neulojen tukkeutuminen, kontaminoituminen, infektiot, liuoksen vuotaminen ja virheellinen annostus.

Kynä on tarkoitettu vain henkilökohtaiseen käyttöön.

Kayshild voidaan antaa 30G:n, 31G:n ja 32G:n kertakäyttöisillä enintään 8 mm:n pituisilla neuloilla.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

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. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke.

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä asetuksen (EY) N:o 507/2006 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

Myyntiluvan haltijan tulee toimittaa tälle valmisteelle ensimmäinen määräaikainen turvallisuuskatsaus kuuden kuukauden kuluessa myyntiluvan myöntämisestä.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman ja sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan myöntämisen jälkeinen tehotutkimus (PAES): NN9931-4553 (ESSENCE) Semaglutidin tehon ja turvallisuuden varmentamiseksi aikuisilla, joilla on ei-kirroottinen metabolinen rasvamaksatulehdus (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH), johon liittyy keskivaikea tai pitkälle edennyt maksafibroosi (fibroosin asteet F2–F3), myyntiluvan haltijan pitää toimittaa lopulliset tulokset faasin 3 kaksoissokkoutetusta, satunnaistetusta, lumelääkekontrolloidusta tutkimuksesta NN9931-4553 (ESSENCE).	31 joulukuuta 2029

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kayshild 0,25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty kynä sisältää 1 mg semaglutidia 1,5 ml:ssa liuosta (0,68 mg/ml)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaattidihydraatti, propyleeniglykoli, fenoli,
kloorivetyhappo/natriumhydroksidi (pH:n säätöön), injektionesteisiin käytettävä vesi. **Katso lisätietoja**
pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
FlexTouch
1 kynä ja 4 kertakäyttöistä neulaa (1 kynä = 4 annosta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

ihon alle
kerran viikossa

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Käytä Kayshild-valmistetta kerran viikossa

Merkitse muistiin viikonpäivä, jona otat pistoksen

Pistin viikkoannokseni seuraavina päivinä

Avataan tästä

Nosta tästä

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä säilytä kynää neula kiinnitettynä.
Vain henkilökohtaiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätä.
Säilytä kynä käyttöönoton jälkeen alle 30 °C:ssa tai jääkaapissa. Ei saa jäätä.
Pidä kynän suojus paikoillaan. Herkkä valolle.
Hävitä kynä 6 viikon kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/26/2019/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLE

Kayshild 0,25 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Kayshild 0,25 mg injektio
FlexTouch
semaglutidi
s.c.

2. ANTOTAPA

ihon alle
kerran viikossa

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

1,5 ml
(4 annosta)

6. MUUTA

Novo Nordisk A/S

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kayshild 0,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty kynä sisältää 2 mg semaglutidia 3 ml:ssa liuosta (0,68 mg/ml)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaattidihydraatti, propyleeniglykoli, fenoli,
kloorivetyhappo/natriumhydroksidi (pH:n säätöön), injektionesteisiin käytettävä vesi. **Katso lisätietoja**
pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
FlexTouch
1 kynä ja 4 kertakäyttöistä neulaa (1 kynä = 4 annosta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

ihon alle
kerran viikossa

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Käytä Kayshild-valmistetta kerran viikossa

Merkitse muistiin viikontähtä, jona otat pistoksen

Pistin viikkoannokseni seuraavina päivinä

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

Avataan tästä

Nosta tästä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä säilytä kynää neula kiinnitettynä.
Vain henkilökohtaiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Säilytä kynä käyttöönoton jälkeen alle 30 °C:ssa tai jääkaapissa. Ei saa jäätyä.
Pidä kynän suojus paikoillaan. Herkkä valolle.
Hävitä kynä 6 viikon kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/26/2019/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Kayshild 0,5 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Kayshild 0,5 mg injektio
FlexTouch
semaglutidi
s.c.

2. ANTOTAPA

ihon alle
kerran viikossa

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml
(4 annosta)

6. MUUTA

Novo Nordisk A/S

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kayshild 1 mg injektioneste, liuos, esitötetty kynä
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitötetty kynä sisältää 4 mg semaglutidia 3 ml:ssa liuosta (1,34 mg/ml)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaattidihydraatti, propyleeniglykoli, fenoli,
kloorivetyhappo/natriumhydroksidi (pH:n säätöön), injektionesteisiin käytettävä vesi. **Katso lisätietoja**
pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
FlexTouch
1 kynä ja 4 kertakäyttöistä neulaa (1 kynä = 4 annosta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

ihon alle
kerran viikossa

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Käytä Kayshild-valmistetta kerran viikossa

Merkitse muistiin viikompäivä, jona otat pistoksen

Pistin viikkoannokseni seuraavina päivinä

Avataan tästä

Nosta tästä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä säilytä kynää neula kiinnitettynä.
Vain henkilökohtaiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
Säilytä kynä käyttöönoton jälkeen alle 30 °C:ssa tai jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
Pidä kynän suojus paikoillaan. Herkkä valolle.
Hävitä kynä 6 viikon kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/26/2019/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kayshild 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Kayshild 1 mg injektio
FlexTouch
semaglutidi
s.c.

2. ANTOTAPA

ihon alle
kerran viikossa

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml
(4 annosta)

6. MUUTA

Novo Nordisk A/S

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kayshild 1,7 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty kynä sisältää 6,8 mg semaglutidia 3 ml:ssa liuosta (2,27 mg/ml)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaattidihydraatti, propyleeniglykoli, fenoli,
kloorivetyhappo/natriumhydroksidi (pH:n säätöön), injektionesteisiin käytettävä vesi. **Katso lisätietoja**
pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
FlexTouch
1 kynä ja 4 kertakäyttöistä neulaa (1 kynä = 4 annosta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

ihon alle
kerran viikossa

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Käytä Kayshild-valmistetta kerran viikossa

Merkitse muistiin viikontähtä, jona

Pistin viikkoannokseni seuraavina päivinä

Avataan tästä

Nosta tästä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä säilytä kynää neula kiinnitettynä.
Vain henkilökohtaiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
Säilytä kynä käyttöönoton jälkeen alle 30 °C:ssa tai jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
Pidä kynän suojus paikoillaan. Herkkä valolle.
Hävitä kynä 6 viikon kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO

EU/1/26/2019/004

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Kayshild 1,7 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Kayshild 1,7 mg injektio
FlexTouch
semaglutidi
s.c.

2. ANTOTAPA

ihon alle
kerran viikossa

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml
(4 annosta)

6. MUUTA

Novo Nordisk A/S

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Kayshild 2,4 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
semaglutidi

2. VAIKUTTAVA AINE

Yksi esitäytetty kynä sisältää 9,6 mg semaglutidia 3 ml:ssa liuosta (3,2 mg/ml)

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: dinatriumfosfaattidihydraatti, propyleeniglykoli, fenoli,
kloorivetyhappo/natriumhydroksidi (pH:n säätöön), injektionesteisiin käytettävä vesi. **Katso lisätietoja**
pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

injektioneste, liuos
FlexTouch
1 kynä ja 4 kertakäyttöistä neulaa (1 kynä = 4 annosta)

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

ihon alle
kerran viikossa

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Käytä Kayshild-valmistetta kerran viikossa

Merkitse muistiin viikompäivä, jona otat pistoksen

Pistin viikkoannokseni seuraavina päivinä

Avataan tästä

Nosta tästä

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Älä säilytä kynää neula kiinnitettynä.
Vain henkilökohtaiseen käyttöön.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
Säilytä kynä käyttöönoton jälkeen alle 30 °C:ssa tai jääkaapissa. Ei saa jäättyä.
Pidä kynän suojus paikoillaan. Herkkä valolle.
Hävitä kynä 6 viikon kuluttua ensimmäisestä käyttökerrasta.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMEROT

EU/1/26/2019/005

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Kayshild 2,4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
ESITÄYTETYN KYNÄN ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI

Kayshild 2,4 mg injektio
FlexTouch
semaglutidi
s.c.

2. ANTOTAPA

ihon alle
kerran viikossa

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

3 ml
(4 annosta)

6. MUUTA

Novo Nordisk A/S

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Kayshild 0,25 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Kayshild 0,5 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Kayshild 1 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Kayshild 1,7 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
Kayshild 2,4 mg injektioneste, liuos, esitäytetty kynä
semaglutidi

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Kayshild on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kayshild-valmistetta
3. Miten Kayshild-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Kayshild-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Kayshild on ja mihin sitä käytetään

Kayshild on lääke, joka sisältää vaikuttavana aineena semaglutidia. Sitä käytetään yhdessä ruokavalion ja liikunnan kanssa aikuisten, joilla on metabolinen rasvamaksatulehdus (MASH) hoitoon. Sitä käytetään aikuisilla, joilla on keskivaikea tai edennyt maksafibroosi (arpikudosta) ilman kirroosia (vaikea, palautumaton arpikudos). Metabolinen rasvamaksatulehdus on sairaus, jossa maksaan kertyy rasvaa, mikä voi johtaa tulehdukseen, maksavaurioihin ja arpikudoksen muodostumiseen.

Kayshild-valmisteen vaikuttava aine semaglutidi on samankaltainen kuin eräs luonnollinen hormoni, glukagonin kaltainen peptidi 1 (GLP-1). Maksassa se vähentää maksavaurioita, mikä johtuu todennäköisesti useista tekijöistä, kuten laihtumisesta, verensokerin ja rasva-arvojen paranemisesta sekä tulehduksen lievittymisestä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Kayshild-valmistetta

Älä käytä Kayshild-valmistetta

- jos olet allerginen semaglutidille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin käytät Kayshild-valmistetta.

Kayshildin käyttöä ei suositella, jos

- sinulla on tyyppi 1 diabetes
- sinulla on vaikea munuaisten vajaatoiminta
- sinulla on keskivaikea tai vaikea maksan toiminnanvajausta ja metabolinen rasvamaksatulehdus (MASH)
- sinulla on vaikea sydämen vajaatoiminta
- sinulla on diabeettinen silmäsairaus (retinopatia).

Kokemuksia Kayshild-valmisteen käytöstä seuraavilla potilailla on vain vähän:

- vähintään 75-vuotiaat
- potilaat, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta
- potilaat, joilla on tulehduksellinen suolistotauti
- potilaat, joilla on metabolinen rasvamaksatulehdus ja joiden painoindeksi on alle 25 kg/m² (tai alle 23 kg/m² aasialaisilla ihmisillä).

Ota yhteyttä lääkäriin, jos jokin edellä mainituista koskee sinua.

Jos tiedät, että sinulle on tehtävä leikkaus, jossa sinut nukutetaan (anestesia), kerro lääkärille, että käytät Kayshild-valmistetta.

- **Elimistön kuivuminen**

Kayshild-hoidon aikana sinulla voi ilmetä pahoinvointia, oksentelua tai ripulia. Nämä haittavaikutukset voivat aiheuttaa elimistön kuivumista (nestehukkaa). On tärkeää, että ehkäiset kuivumista juomalla runsaasti. Tämä on erityisen tärkeää, jos sinulla on munuaisvaivoja. Käänny lääkärin puoleen, jos sinulla on kysyttävää tai huolenaiheita.

- **Haimatulehdus**

Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla on voimakasta ja jatkuvaa vatsan alueen kipua (ks. kohta 4), sillä se voi olla merkki akuutista haimatulehduksesta.

- **Tyyppi 2 diabetesta sairastavat henkilöt**

Kayshild-valmistetta ei voi käyttää insuliinin korvikkeena. Älä käytä Kayshild-valmistetta yhdessä muiden GLP-1-reseptoriagonisteja sisältävien lääkkeiden (kuten liraglutidin, dulaglutidin, exenatidin tai licksisenatidin) kanssa.

- **Matala verensokeri (hypoglykemia)**

Kayshild-lääkkeen käyttäminen yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa voi suurentaa matalan verensokerin (hypoglykemian) riskiä. Katso matalasta verensokeriarvosta varoittavat oireet kohdasta 4. Lääkäri saattaa pyytää, että tarkistat verensokeriarvosasi. Se auttaa lääkärää päättämään, pitääkö sulfonyyliurean tai insuliinin annosta muuttaa matalan verensokerin riskin pienentämiseksi.

- **Diabeettinen silmäsairaus (retinopatia)**

Jos sinulla on diabeettinen silmäsairaus ja käytät insuliinia, tämä lääke voi johtaa näkösi huononemiseen, mikä saattaa vaatia hoitoa. Verensokeritasapainon nopea paraneminen saattaa johtaa diabeettisen silmäsairaudesta tilapäiseen vaikeutumiseen. Kerro lääkärille, jos sinulla on diabeettinen silmäsairaus ja sinulla ilmenee silmävaivoja tämän lääkkeen käytön aikana.

- **Äkilliset näkökyvyn muutokset**

Kysy välittömästi neuvoa lääkäriltä, jos sinulla ilmenee äkillinen näönmenetyks tai näkösi huononee nopeasti, kun sinua hoidetaan tällä valmisteella. Tämä saattaa johtua hyvin harvinaisesta haittavaikutuksesta, non-arteriittisesta anteriorisesta iskeemisestä näköhermosairaudesta (NAION) (ks. kohta 4: Vakavat haittavaikutukset). Lääkäri saattaa antaa

sinulle lähetteen silmätutkimukseen, ja sinun on ehkä lopetettava hoito tällä valmisteella.

- **Potilaat, joilla mahan tyhjeneminen on hidastunut (gastropareesi)**

Jos mahasi tyhjenee hitaasti (viivästyneesti, gastropareesiksi kutsuttu tila), Kayshild-valmisteen käyttö voi johtaa vakaviin tai vaikeisiin ruoansulatuselimistön haittavaikutuksiin. Keskustele lääkärin kanssa ennen Kayshild-valmisteen käyttöä.

Lapset ja nuoret

Kayshild-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ja nuorten hoidossa ei ole tutkittu, eikä Kayshild-valmisteen käyttöä suositella tälle potilasryhmälle.

Muut lääkevalmisteet ja Kayshild

Kerro lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan käytät, olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä.

Erityisen tärkeää on kertoa lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle, jos käytät lääkettä, joka sisältää jotakin seuraavista:

- varfariini tai muut samankaltaiset suun kautta otettavat veren hyytymisen estolääkkeet (suun kautta otettavat antikoagulantit). Kun aloitat hoidon esim. varfariinilla tai vastaavilla lääkkeillä, saatat tarvita tiheennettyä verikoeseurainta veren hyytymiskyvyn määrittämiseksi.

Raskaus ja imetys

Tätä lääkettä ei pidä käyttää raskauden aikana, koska ei tiedetä, vaikuttaako se syntymättömään lapseen. Siksi tämän lääkkeen käytön aikana on suositeltavaa käyttää ehkäisyä. Jos haluat tulla raskaaksi, sinun on lopetettava tämän lääkkeen käyttäminen vähintään kaksi kuukautta aikaisemmin. Jos tulet raskaaksi tai olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista tätä lääkettä käyttäessäsi, kerro asiasta lääkärille välittömästi, koska hoitosi on lopetettava.

Älä käytä tätä lääkettä, jos imetät, sillä ei tiedetä, erittyykö lääke äidinmaitoon.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Kayshild ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn eikä koneidenkäyttökykyyn. Joillakin potilailla voi esiintyä huimausta Kayshild-valmisteen käytön aikana, pääasiassa ensimmäisten neljän hoitokuukauden aikana (ks. kohta 4). Jos sinulla ilmenee huimausta, ole erityisen varovainen ajaessasi tai käyttäessäsi koneita. Keskustele lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan kanssa, jos tarvitset lisätietoa.

Tyypin 2 diabetesta sairastavat henkilöt

Jos käytät tätä lääkettä yhdessä sulfonyyliurean tai insuliinin kanssa, seurauksena voi olla verensokerin lasku (hypoglykemia), joka voi heikentää keskittymiskykyäsi. Vältä ajamista tai koneiden käyttämistä, jos sinulla ilmenee mitä tahansa matalan verensokerin oireita. Katso tiedot matalan verensokerin riskin suurenemisesta kohdasta 2 ”Varoitukset ja varotoimet” ja matalasta verensokerista varoittavat oireet kohdasta 4. Keskustele lääkärin kanssa, jos tarvitset lisätietoa.

Kayshild sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Kayshild-valmistetta käytetään

Käytä tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä, apteekista tai sairaanhoitajalta, jos olet epävarma.

Miten paljon lääkettä käytetään

Suositteltu annos on 2,4 mg kerran viikossa.

Hoito aloitetaan pienellä annoksella, jota suurennetaan vähitellen 16 viikon kuluessa.

- Kun aloitat Kayshild-valmisteen käyttämisen, aloitusannos on 0,25 mg kerran viikossa.
- Lääkäri neuvoo sinua suurentamaan annostasi asteittain 4 viikon välein, kunnes saavutat suositellun annoksen 2,4 mg kerran viikossa.
- Kun olet saavuttanut suositellun 2,4 mg:n annoksen, älä suurena annosta enää.
- Jos sinulla ilmenee hyvin häiritsevää pahoinvointia tai oksentelua, keskustele lääkärin kanssa annoksen suurentamisesta hitaammin tai annoksen pienentämisestä aiempaan annokseen, kunnes oireet ovat lievittyneet.

Sinua pyydetään yleensä noudattamaan alla olevaa taulukkoa.

Annoksen suurentaminen	Viikoittainen annos
Viikot 1–4	0,25 mg
Viikot 5–8	0,5 mg
Viikot 9–12	1 mg
Viikot 13–16	1,7 mg
Viikosta 17 alkaen	2,4 mg

Lääkäri arvioi hoitoasi säännöllisesti.

Miten Kayshild-valmistetta annetaan

Kayshild annetaan pistoksena (injektiona) ihon alle. Älä pistä sitä verisuoneen tai lihakseen.

- Parhaat pistosalueet ovat olkavarren etuosa, reisi tai vatsa.
- Ennen kuin käytät kynää ensimmäistä kertaa, lääkäri, apteekkihenkilökunta tai sairaanhoitaja näyttää, miten sitä käytetään.

Tämän pakkauselosteen toisella puolella on yksityiskohtaiset ohjeet kuinka kynää käytetään.

Tyypin 2 diabetesta sairastavat henkilöt

Kerro lääkärille, jos sinulla on tyypin 2 diabetes. Lääkäri voi muuttaa diabeteslääkkeiden annosta, jotta verensokerisi ei laske liian matalaksi.

Milloin Kayshild-valmistetta käytetään

- Tätä lääkettä käytetään kerran viikossa, mahdollisuuksien mukaan aina samana viikonpäivänä.
- Voit pistää lääkkeen mihin tahansa aikaan päivästä – aterioista riippumatta.

Voit muuttaa tämän lääkkeen viikoittaisen antopäivän tarvittaessa, kunhan edellisestä pistoksesta on kulunut vähintään 3 päivää. Kun uusi antopäivä on valittu, jatka kerran viikossa tapahtuvaa lääkkeen antoa.

Jos käytät enemmän Kayshild-valmistetta kuin sinun pitäisi

Kerro asiasta heti lääkärille. Sinulla saattaa ilmetä haittavaikutuksia, kuten pahoinvointia, oksentelua tai ripulia, joka voi aiheuttaa kuivumista (nestehukkaa).

Jos unohtat käyttää Kayshild-valmistetta

Jos unohtit pistää annoksen ja

- unohtamastasi antoajankohdasta on 5 päivää tai vähemmän, ota Kayshild-annos heti, kun muistat. Pistä seuraava annos normaaliin tapaan aikataulun mukaisena päivänä.
- unohtamastasi antoajankohdasta on yli 5 päivää, jätä unohtunut Kayshild-annos väliin. Pistä seuraava annos normaaliin tapaan seuraavana aikataulun mukaisena päivänä.

Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Kayshild-valmisteen käytön

Älä lopeta tämän lääkkeen käyttöä keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Vakavat haittavaikutukset

Yleinen (voi esiintyä yhdellä ihmisellä kymmenestä)

- diabeettisen silmäsairauden (retinopatian) komplikaatiot. Jos sinulla on diabetes, kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee tämän lääkehoidon aikana silmävaivoja, kuten muutoksia näkökyvyssä.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä sadasta)

- haimatulehdus(akuutti pankreatiitti). Haimatulehduksen merkkejä voivat olla voimakas ja pitkäkestoinen vatsakipu. Kipu voi siirtyä selän puolelle. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos sinulla ilmenee tällaisia oireita.

Harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä tuhannesta)

- vakavat allergiset reaktiot (anafylaktiset reaktiot, angioedeema). Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon ja kerro omalle lääkärillesi, jos sinulle kehittyy hengitysvaikeuksia, turvotusta, pyörrytystä, nopeaa sydämensykettä, hikoilua tai tajunnan menetystä tai nopeasti kehittyvää turvotusta ihon alla, esimerkiksi kasvoissa, kurkussa, käsivarsissa tai jaloissa. Tämä voi olla hengenvaarallista, jos kurkun turvotus tukkii hengitystiet.

Hyvin harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä tuhannesta)

- silmäsairaus, jota kutsutaan non-arteriittiseksi anterioriseksi iskeemiseksi näköhermosairaudeksi (NAION) ja joka voi aiheuttaa toiseen silmääsi näönmenetyksen, johon ei liity kipua. Ota välittömästi yhteys lääkäriin, jos huomaat, että näkösi huononee äkillisesti tai vähitellen (ks. kohta 2 ”Äkilliset muutokset näkökyvyssä”).

Esiintymistiheys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin):

- suolitukos. Ummetuksen vaikea muoto, johon liittyy lisäoireita, kuten vatsakipu, turvotus, oksentelu jne.

Muut haittavaikutukset

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin yhdellä ihmisellä kymmenestä)

- päänsärky
- huonovointisuus (pahoinvointi)
- pahoinvointi (oksentelu)
- ripuli
- ummetus
- vatsakipu
- heikkouden tai väsymyksen tunne.

– Näitä ilmenee pääasiassa annoksen suurentamisen aikana, ja ne häviävät yleensä ajan myötä.

Yleinen (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä kymmenestä)

- pyörrytyksen tunne
- vatsa- tai ruoansulatusvaivat
- röyhtäily
- ilmavaivat
- vatsan turvotus
- vatsatulehdus (gastriitti) – oireita ovat vatsakipu, huonovointisuus (pahoinvointi) tai oksentelu
- reflukti tai närästys – kutsutaan myös ruokatorven refluksitaudiksi
- sappikivet
- hiustenlähtö
- pistoskohdan reaktiot
- ihotunnon muutokset
- mahan tyhjenemisen hidastuminen
- suurentuneet haimaentsyymien (kuten lipaasin) arvot, todetaan verikokeissa
- vatsa- ja suolistotulehdus (gastriitti)
- matala verenpaine
- makuhäiriöt
- matala verensokeri (hypoglykemia) tyypin 2 diabetesta sairastavilla potilailla.

Matalasta verensokerista varoittavat oireet saattavat tulla äkillisesti. Niitä voivat olla: kylmä hiki, kalpeus ja ihon viileys, päänsärky, sydämentykytys, huonovointisuus (pahoinvointi) tai kova nälkä, näköhäiriöt, uneliaisuus tai heikotus, hermostuneisuus, ahdistuneisuus tai sekavuus, keskittymisvaikeudet tai vapina.

Lääkärisi kertoo sinulle, miten matalaa verensokeria hoidetaan ja mitä sinun tulee tehdä, jos havaitset itselläsi hypoglykemian oireita.

Matalaa verensokeria voi esiintyä todennäköisemmin, jos otat myös sulfonyyliureaa tai insuliinia. Lääkärisi voi pienentää näiden lääkkeiden annosta ennen kuin alat käyttää tätä lääkettä.

Melko harvinainen (voi esiintyä enintään yhdellä ihmisellä sadasta)

- nopea sydämensyke
- suurentuneet haimaentsyymien (kuten amylaasin) arvot, todetaan verikokeissa
- huimauksen tai pyörrytyksen tunne seistessä tai istuessa verenpaineen laskun vuoksi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille, apteekkihenkilökunnalle tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Kayshild-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kynässä ja kotelossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ennen avaamista

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä. Älä säilytä lähellä jääkaapin kylmälevyä.

Käytön aikana

- Voit säilyttää kynää 6 viikon ajan alle 30 °C:n lämpötilassa tai jääkaapissa (2 °C – 8 °C), ei liian lähellä kylmälevyä. Kayshild ei saa jäätyä, eikä sitä saa käyttää, jos se on jäähtynyt.
- Pidä kynän suojus paikoillaan, kun et käytä kynää. Herkkä valolle.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat, että liuos ei ole kirkasta ja väritöntä.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Kayshild sisältää

- Vaikuttava aine on semaglutidi.

Kayshild 0,25 mg injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty kynä sisältää 1 mg semaglutidia 1,5 ml:ssa liuosta (0,68 mg/ml).

Kayshild 0,5 mg injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty kynä sisältää 2 mg semaglutidia 3 ml:ssa liuosta (0,68 mg/ml).

Kayshild 1 mg injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty kynä sisältää 4 mg semaglutidia 3 ml:ssa liuosta (1,34 mg/ml).

Kayshild 1,7 mg injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty kynä sisältää 6,8 mg semaglutidia 3 ml:ssa liuosta (2,27 mg/ml).

Kayshild 2,4 mg injektioneste, liuos

Yksi esitäytetty kynä sisältää 9,6 mg semaglutidia 3 ml:ssa liuosta (3,2 mg/ml).

- Muut aineet ovat: dinatriumfosfaattidihydraatti, propyleeniglykoli, fenoli, kloorivetyhappo/natriumhydroksidi (pH:n säätöön), injektionesteisiin käytettävä vesi. Katso myös natriumia koskevat tiedot kohdasta 2 ”Kayshild sisältää natriumia”.

Kayshild-lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Kayshild on kirkas ja väritön injektioneste, liuos esitäytetyssä kynässä.

Yksi esitäytetty kynä sisältää neljä (4) annosta. Neljän annoksen pistämisen jälkeen kynään saattaa jäädä liuosta, vaikka anto on tapahtunut oikein. Jäljelle jäänyt liuos ei riitä annokseen, ja kynä on hävitettävä.

Pakkauskoko:

1 esitäytetty kynä ja 4 kertakäyttöistä NovoFine Plus -neulaa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <https://www.ema.europa.eu>.

Kayshild-valmisteen käyttöohjeet

Ennen kuin aloitat kerran viikossa käytettävän Kayshild-kynän käytön, **lue nämä ohjeet aina huolellisesti** ja keskustele lääkärin, sairaanhoitajan tai apteekkikihenkilökunnan kanssa siitä, miten Kayshild pistetään oikein.

Kayshild-kynän annos voidaan valita. Se **sisältää neljä sinulle määrättyä Kayshild-annosta, jotka vastaavat neljää kerran viikossa pistettävää annosta.**

Kirjaa kotelon kannen sisäpuolella olevaan taulukkoon, kuinka monta pistosta olet ottanut ja kuinka monta annosta kynässä on jäljellä.

Kayshild on saatavilla viitenä erilaisena kynänä, jotka sisältävät jotakin seuraavista määräytyistä semaglutidiannoksista:

0,25 mg

0,5 mg

1 mg

1,7 mg

2,4 mg

Aloita aina tarkistamalla kynän etiketti varmistaaksesi, että se sisältää sinulle määrätyn Kayshild-annoksen.

Kynä on suunniteltu käytettäväksi 30G:n, 31G:n ja 32G:n kertakäyttöisten, enintään 8 mm:n pituisten neulojen kanssa.

Pakkaus sisältää:

- Kayshild-kynän
- 4 NovoFine Plus -neulaa
- pakkausselosteen.

Kayshild-kynä (esimerkki)

Huomautus: Kynäsi voi olla eri kokoinen ja kynän etiketti voi olla erivärinen kuin alla esitetyissä esimerkikuvissa.
Nämä ohjeet koskevat kaikkia Kayshild-kyniä.



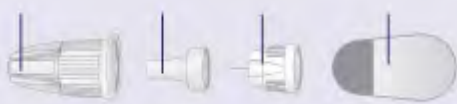
NovoFine Plus -neula (esimerkki)

Ulompi neulansuojus (Outer needle shield)

Sisempi neulansuojus (Inner needle shield)

Neula (Needle)

Suojapaperi (Protective paper)

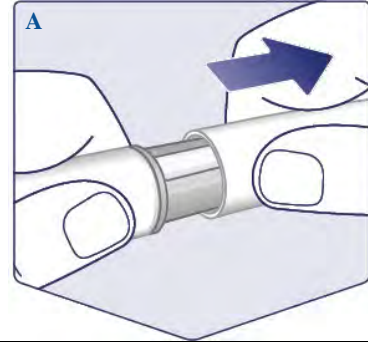


1. Kynän käyttöönoton valmisteleminen uudella neulalla

Tarkista kynän nimi ja annos varmistaaksesi, että kynä sisältää sinulle määrätyn Kayshild-annoksen.

Poista kynän suojuks vetämällä.

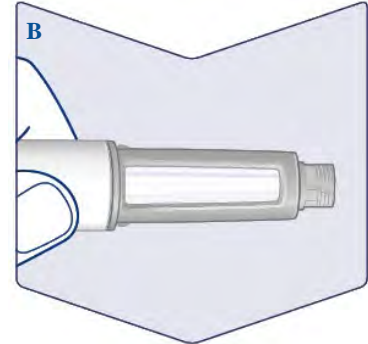
(Katso kuva A)



Tarkista, että kynässä oleva liuos on kirkasta ja väritöntä.

Katso kynän ikkunaa. Jos Kayshild-liuos näyttää samealta tai värjäytyneeltä, älä käytä kynää.

(Katso kuva B)

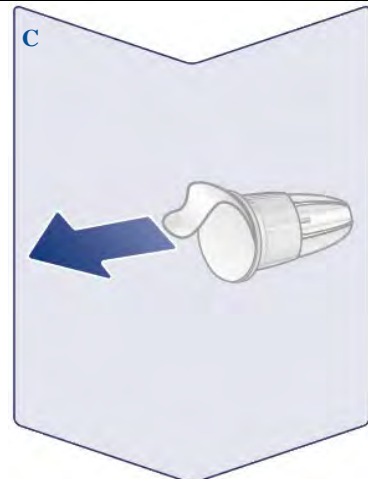


Käytä jokaiselle pistokselle aina uutta neulaa.

Ota neula, kun olet valmis pistämään lääkkeen. Tarkista, ettei suojapaperissa tai ulommassa neulansuojuksessa ole vaurioita. Mahdolliset havaitut vauriot voivat vaikuttaa steriiliyteen. Jos havaitset vaurion, hävitä neula ja käytä uutta neulaa.

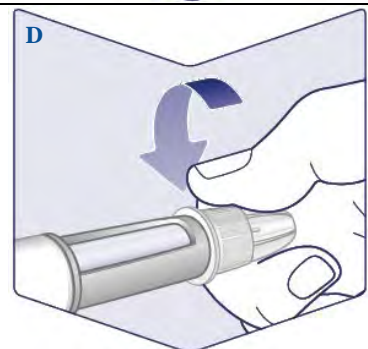
Repäise suojapaperi irti.

(Katso kuva C)



Työnnä neula suoraan kynään. Kierrä, kunnes neula on tiukasti kiinni kynässä.

(Katso kuva D)



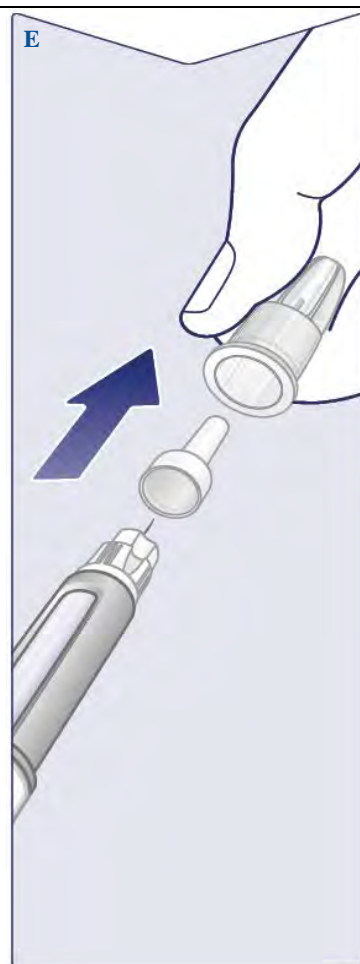
Neulaa peittää kaksi suojusta. Sinun on poistettava molemmat suojuukset. Jos et poista molempia suojuksia, et voi pistää Kayshild-valmistetta.

Poista neulan ulompi suojus ja säilytä se myöhempää käyttöä varten. Tarvitset sitä pistoksen jälkeen voidaksesi turvallisesti poistaa neulan kynästä.

Vedä sisempi neulansuojus pois ja hävitä se. Neulan päähän voi ilmestyä pisara Kayshild-valmistetta. Tämä on normaalia, mutta sinun on silti tarkistettava Kayshild-valmisteen virtaus, jos käytät uutta kynää ensimmäistä kertaa. Katso kohta **”Tarkista jokaisen uuden kynän virtaus”**.

Älä koskaan käytä taipunutta tai vahingoittunutta neulaa. Lisätietoja neulan käsittelystä on jäljempänä näissä ohjeissa kohdassa **”Tietoa neuloistasi”**.

(Katso kuva E)



Tarkista jokaisen uuden kynän virtaus

Jos olet jo käyttänyt kyseistä Kayshild-kynää, siirry vaiheeseen **”2. Annoksen asettaminen”**.

Tarkista Kayshild-valmisteen virtaus vain **ennen ensimmäistä pistosta jokaisen uuden kynän kanssa.**

Kierrä annosvalitsinta, kunnes näet virtauksen tarkistuksen symbolin (■ ■ ▲).

(Katso kuva F)



Varmista, että virtauksen tarkistuksen symboli on annososoittimen kohdalla.

(Katso kuva G)



Tarkista virtaus

Pidä kynää neula ylöspäin.

Paina annospainiketta ja pidä se alas painettuna, kunnes annoslaskuri palautuu numeroon **0**.

Numeron **0** on oltava annososoittimen kohdalla.

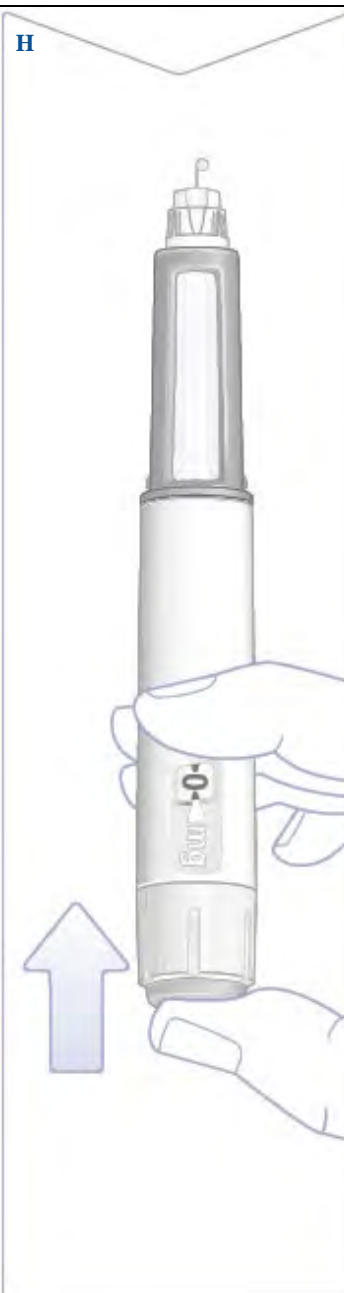
Neulan kärjessä pitäisi näkyä pisara Kayshild-valmistetta. Tämä pisara osoittaa, että kynä on käyttövalmis.

Jos pisaraa ei näy, tarkista virtaus uudelleen. **Tämän saa tehdä vain kaksi kertaa.**

Jos pisaraa ei edelleenkään näy, **vaihda neula ja tarkista virtaus vielä kerran.**

Älä käytä kynää, jos Kayshild-pisaraa ei vielääkään näy.

(Katso kuva H)



2. Annoksen asettaminen

Käännä annosvalitsinta, kunnes **annoslaskuri pysähtyy**, ja siinä **näky sinulle määrätty annos**.

(Katso kuva I)



Annoslaskurissa näkyvä katkoviiva (I) auttaa annoksen valitsemisessa.

Annosvalitsin naksahuttaa eri tavalla silloin, kun sitä kierretään eteenpäin, taaksepäin tai annoksen ohi. Kuulet naksahduksen aina, kun kierrät annosvalitsinta. Älä aseta annosta laskemalla kuulemiesi naksahdusten määrää.

(Katso kuva J)



Kun sinulle määrätty annos on annososoittimen kohdalla, olet valinnut annoksesi. Tässä kuvassa näytetään esimerkkinä annos **0,25 mg**.

Jos annoslaskuri pysähtyy ennen kuin saavutat sinulle määrätyn annoksen, katso kohta **”Onko sinulla riittävästi Kayshild-valmistetta?”** jäljempänä näissä ohjeissa.

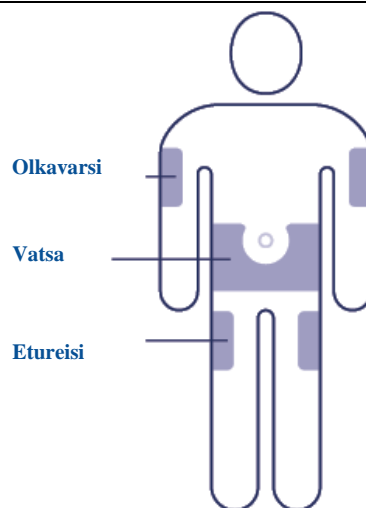
(Katso kuva K)



Valitse pistoskohta

Voit valita pistoskohdaksi olkavarren, reiden tai vatsan (vähintään 5 cm:n etäisyys navasta).

Voit pistää lääkkeen samalle kehon alueelle joka viikko, mutta varmista, ettet pistä samaan kohtaan kuin edellisellä kerralla.



3. Annoksen pistäminen

Työnnä neula kokonaan ihoon.

Varmista, että näet annoslaskurin. Älä peitä annoslaskuria sormillasi. Tämä saattaa keskeyttää pistoksen antamisen.

(Katso kuva L)

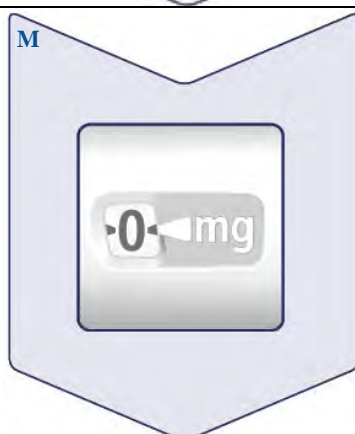



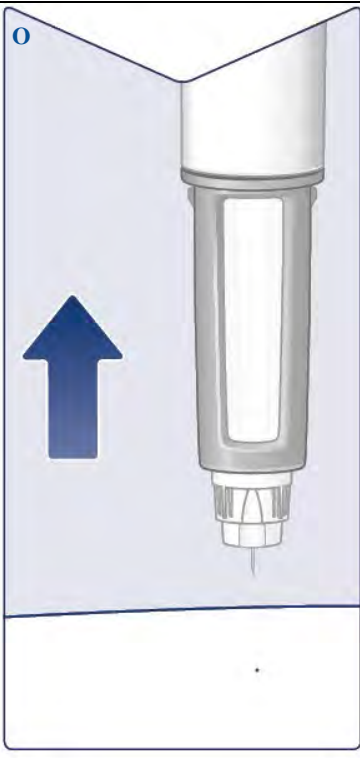
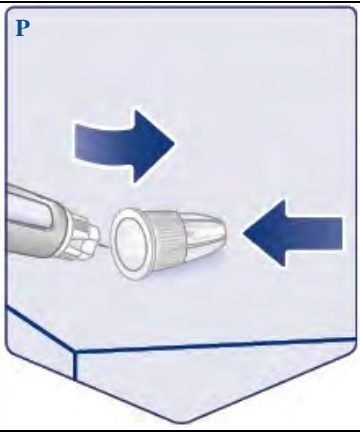
Paina annospainiketta ja pidä se alas painettuna, kunnes annoslaskurissa näkyy numero -0-.

(Katso kuva M)

Pidä annospainike alas painettuna, kun neula on ihossa, ja laske hitaasti kuuteen. Numeron -0- on oltava annososoittimen kohdalla. Saatat kuulla tai tuntea naksahduksen, kun annoslaskuri palaa numeroon -0-.

(Katso kuva N)



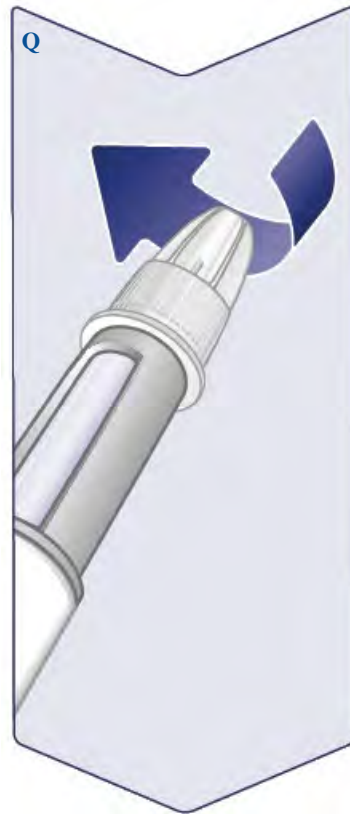
	<p>N</p>  <p>Laske hitaasti 1-2-3-4-5-6</p>
<p>Poista neula ihosta. Jos poistat neulan aiemmin, neulan kärjestä voi edelleen tulla Kayshild-valmistetta, jolloin et saa koko annosta. Jos pistoskohdasta tulee verta, paina aluetta kevyesti, jotta verenvuoto lakkaa.</p> <p>Voit nähdä neulan kärjessä pisaran Kayshild-valmistetta pistoksen jälkeen. Se on normaalia, eikä sillä ole vaikutusta juuri samaasi annokseen.</p> <p>(Katso kuva O)</p>	<p>O</p> 
<p>4. Pistoksen jälkeen</p>	
<p>Vie neulan kärki ulompaan neulansuojukseen tasaisella alustalla koskematta neulaan tai ulompaan neulansuojukseen.</p> <p>Kun neula on suojuksen sisällä, paina ulompi neulansuojus varovasti kokonaan neulan päälle.</p> <p>(Katso kuva P)</p>	<p>P</p> 

Kierrä neula irti ja hävitä se huolellisesti lääkärin, sairaanhoitajan, apteekkihenkilökunnan tai paikallisten viranomaisten antamien ohjeiden mukaisesti.

Älä koskaan yritä laittaa sisempää neulansuojusta takaisin neulaan, muuten saatat pistää itseäsi neulalla.

Poista ja hävitä neula aina välittömästi jokaisen pistoksen jälkeen neulan tukkeutumisen, kontaminoitumisen, infektioiden ja virheellisen annostuksen välttämiseksi. **Älä koskaan säilytä kynää niin, että siinä on neula kiinnitettynä.**

(Katso kuva Q)




Aseta kynän suojus paikoilleen jokaisen käyttökerran jälkeen suojataksesi Kayshild-valmistetta valolta.

(Katso kuva R)



Kun kynä on tyhjä, hävitä se ilman neulaa lääkärin, sairaanhoitajan, apteekkihenkilökunnan tai paikallisten viranomaisten antamien ohjeiden mukaisesti.

Kynän suojus ja tyhjä kotelo voidaan hävittää kotitalousjätteen mukana.

<p>Tietoa neuloistasi</p> <p>Tukkeutuneen tai vahingoittuneen neulan tunnistaminen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jos numero -0- ei tule näkyviin annoslaskuriin, vaikka olet painanut annospainiketta yhtäjaksoisesti, neula voi olla tukkeutunut tai vahingoittunut. • Tässä tapauksessa et ole saanut yhtään Kayshild-valmistetta, vaikka annoslaskuri olisikin liikkunut määrittämästäsi alkuperäisestä annoksesta. <p>Tukkeutuneen neulan käsitteleminen Vaihda neula kohdan ”1. Kynän käyttöönoton valmisteleminen uudella neulalla” ohjeiden mukaisesti ja siirry kohtaan ”2. Annoksen asettaminen.”</p>	
<p>Kynästä huolehtiminen</p> <p>Käsittele kynää varovasti. Kynän kovakourainen käsitteleminen tai väärinkäyttö voi johtaa virheelliseen annostukseen. Tällöin Kayshild ei välttämättä vaikuta toivotulla tavalla.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lue kynän säilytysolosuhteet tämän pakkausselosteen kääntöpuolelta. • Älä pistä Kayshild-valmistetta, jos se on altistunut suoralle auringonvalolle. • Älä anna Kayshild-valmisteen jäätyä äläkä koskaan pistä Kayshild-valmistetta, jos se on jäänyt. Hävitä kynä. • Älä pudota kynääsi tai kolhi sitä kovia pintoja vasten. • Älä yritä täyttää kynääsi uudestaan. Kun kynä on tyhjä, se on hävitettävä. • Älä yritä korjata kynääsi tai purkaa sitä osiin. • Älä altista kynääsi pölylle, lialle tai nesteelle. • Älä pese, liota tai voitele kynää. Se voidaan puhdistaa miedolla pesuaineella kostutetulla liinalla. 	
<p>Onko sinulla riittävästi Kayshild-valmistetta?</p> <p>Jos annoslaskuri pysähtyy ennen kuin saavutat sinulle määrätyn annoksen, kynässä ei ole riittävästi Kayshild-valmistetta jäljellä koko annosta varten. Hävitä kynä ja käytä uutta Kayshild-kynää.</p>	
<p>⚠ Tärkeää tietoa</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pistä vain yksi Kayshild-annos kerran viikossa. Jos et käytä Kayshild-valmistetta ohjeiden mukaisesti, se ei välttämättä vaikuta toivotulla tavalla. • Jos käytät useampaa kuin yhtä pistettävää lääkettä, on erittäin tärkeää tarkastaa kynän etiketistä valmisteen nimi ja annos ennen käyttöä. • Älä käytä tätä kynää ilman apua, jos sinulla on huono näkö etkä pysty noudattamaan näitä ohjeita. Pyydä apua sellaiselta henkilöltä, jolla on hyvä näkö ja joka on saanut opastuksen Kayshild-kynän käyttöön. • Pidä kynä ja neulat aina poissa muiden, erityisesti lasten, ulottuvilta ja näkyviltä. • Älä koskaan anna kynää tai neuloja kenenkään muun käyttöön. • Neulat ovat kertakäyttöisiä. Älä koskaan käytä neuloja uudelleen, sillä se voi johtaa neulojen tukkeutumiseen, kontaminoitumiseen, infektoihin, ja virheelliseen annostukseen. 	

- Hoitajien on **oltava erityisen varovaisia käsitellessään käytettyjä neuloja**, jotta vältetään tahattomilta neulanpistoilta ja tulehduksilta.

LIITE IV

**EUROOPAN LÄÄKEVIRASTON PÄÄTELMÄT EHDOLLISEN MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISESTÄ**

Euroopan lääkeviraston päätelmät:

- **Ehdollinen myyntilupa**

Käsiteltävään hakemuksen Euroopan lääkevirasto katsoo, että hyöty-riskisuhde on myönteinen, ja suosittelee ehdollisen myyntiluvan antamista. Lisätietoja on Euroopan julkisessa arviointilausunnossa (EPAR).