

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kayshild 0,25 mg solution injectable en stylo prérempli  
Kayshild 0,5 mg solution injectable en stylo prérempli  
Kayshild 1 mg solution injectable en stylo prérempli  
Kayshild 1,7 mg solution injectable en stylo prérempli  
Kayshild 2,4 mg solution injectable en stylo prérempli

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Kayshild 0,25 mg solution injectable

Chaque stylo prérempli contient 1 mg de sémaglutide\* dans 1,5 ml de solution. Un ml de solution contient 0,68 mg de sémaglutide\*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 0,25 mg.

### Kayshild 0,5 mg solution injectable

Chaque stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide\* dans 3 ml de solution. Un ml de solution contient 0,68 mg de sémaglutide\*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 0,5 mg.

### Kayshild 1 mg solution injectable

Chaque stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide\* dans 3 ml de solution. Un ml de solution contient 1,34 mg de sémaglutide\*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 1 mg.

### Kayshild 1,7 mg solution injectable

Chaque stylo prérempli contient 6,8 mg de sémaglutide\* dans 3 ml de solution. Un ml de solution contient 2,27 mg de sémaglutide\*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 1,7 mg.

### Kayshild 2,4 mg solution injectable

Chaque stylo prérempli contient 9,6 mg de sémaglutide\* dans 3 ml de solution. Un ml de solution contient 3,2 mg de sémaglutide\*. Un stylo prérempli contient 4 doses de 2,4 mg.

\*peptide analogue au glucagon-1 humain (GLP-1) produit par la technique de l'ADN recombinant sur des cellules de *Saccharomyces cerevisiae*.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable (injection) [FlexTouch].  
Solution isotonique incolore et limpide ; pH = 7,4.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Kayshild est indiqué en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique pour le traitement des adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH) sans cirrhose avec une fibrose hépatique modérée à avancée (stades de fibrose F2 à F3).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

#### Posologie

La dose d'entretien de sémaglutide de 2,4 mg une fois par semaine est atteinte en commençant à une dose de 0,25 mg. Pour réduire le risque de symptômes gastro-intestinaux, la dose doit être augmentée sur une période de 16 semaines pour atteindre la dose d'entretien de 2,4 mg une fois par semaine (voir Tableau 1). En cas de symptômes gastro-intestinaux significatifs, envisagez de retarder l'augmentation de la dose ou de réduire à la dose précédente jusqu'à l'amélioration des symptômes. Quand les symptômes s'améliorent, essayez de réaugmenter la dose.

**Tableau 1 Schéma d'augmentation de la dose**

<b>Augmentation de la dose</b>	<b>Dose hebdomadaire</b>
Semaines 1 à 4	0,25 mg
Semaines 5 à 8	0,5 mg
Semaines 9 à 12	1 mg
Semaines 13 à 16	1,7 mg
<b>Dose d'entretien</b>	<b>2,4 mg</b>

Des doses hebdomadaires supérieures à 2,4 mg ne sont pas recommandées.

#### *Patients atteints d'un diabète de type 2*

Lors de l'initiation du traitement par sémaglutide chez des patients atteints d'un diabète de type 2, une réduction de la dose d'insuline ou des sécrétagogues de l'insuline (tels que les sulfamides hypoglycémisants) administrés de façon concomitante doit être envisagée afin de réduire le risque d'hypoglycémie, voir la rubrique 4.4.

#### *Oubli de dose*

Si une dose est oubliée, elle doit être administrée dès que possible et dans les 5 jours suivant l'oubli. Si plus de 5 jours se sont écoulés, la dose oubliée ne doit pas être prise, et la dose suivante doit être administrée le jour normalement prévu. Dans chacun des cas, les patients peuvent ensuite reprendre leur schéma posologique hebdomadaire habituel. Si plusieurs doses sont oubliées, il convient d'envisager une réduction de la dose de départ pour une réinstauration du traitement.

#### Populations particulières

##### *Personnes âgées*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en fonction de l'âge. L'expérience clinique chez les patients  $\geq 75$  ans est limitée.

##### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère est limitée. L'utilisation du sémaglutide n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) y compris les patients présentant une insuffisance rénale terminale (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

### *Insuffisance hépatique*

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh A) ou modérée (Child-Pugh B). L'expérience relative à l'utilisation du sémaglutide chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh C) est limitée. L'initiation du sémaglutide n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et il doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (voir rubriques 4.4 et 5.2). Chez les patients atteints de MASH et présentant une fonction hépatique préservée, le profil de sécurité d'emploi est bien établi (voir rubrique 4.8). L'expérience chez les patients atteints de MASH et de F4c (Child-Pugh A) est limitée, mais avec des résultats de sécurité d'emploi similaires à ceux obtenus dans les études menées chez des patients dont la fonction hépatique est préservée.

Il n'y a pas d'expérience chez les patients présentant une MASH et insuffisance hépatique modérée ou sévère.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité de Kayshild chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies.

Aucune donnée n'est disponible.

### Mode d'administration

Voie sous-cutanée.

Kayshild doit être administré une fois par semaine, quel que soit le moment de la journée, au cours ou en dehors des repas.

Il doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Le site d'injection peut être changé. Il ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire.

Le jour de l'administration hebdomadaire peut être changé si nécessaire, à condition que le délai entre deux doses soit d'au moins 3 jours (> 72 heures). Après avoir choisi un nouveau jour d'administration, il faut continuer d'administrer la dose une fois par semaine.

Il convient de conseiller aux patients de lire attentivement les instructions d'utilisation incluses dans la notice avant l'administration du médicament.

Pour les instructions plus détaillées avant l'administration, voir la rubrique 6.6.

## **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

### Pneumopathie d'inhalation associée à une anesthésie générale ou à une sédation profonde

Des cas de pneumopathies d'inhalation ont été signalés chez des patients recevant des agonistes des récepteurs du GLP-1 subissant une anesthésie générale ou une sédation profonde. Par conséquent, le risque accru de contenu gastrique résiduel en raison du retard de vidange gastrique (voir rubrique 4.8) doit être pris en considération avant de réaliser des procédures impliquant une anesthésie générale ou une sédation profonde.

## Effets gastro-intestinaux et Déshydratation

L'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 peut être associée à des effets indésirables gastro-intestinaux. Cela doit être pris en compte lors du traitement des patients avec une fonction rénale altérée car les nausées, les vomissements, et les diarrhées peuvent entraîner une déshydratation, ce qui peut conduire dans de rares cas à une détérioration de la fonction rénale (voir rubrique 4.8). Les patients traités avec du sémaglutide doivent être avertis du risque potentiel de déshydratation lié aux effets indésirables gastro-intestinaux et doivent prendre des précautions pour éviter une perte hydrique.

## Pancréatite aiguë

Des cas de pancréatite aiguë ont été observés lors de l'utilisation d'agonistes des récepteurs du GLP-1 (voir rubrique 4.8). Les patients doivent être informés des symptômes caractéristiques de la pancréatite aiguë. En cas de suspicion de pancréatite, le sémaglutide devra être arrêté ; si la pancréatite est confirmée, le sémaglutide ne devra pas être réadministré. Il convient d'être prudent chez les patients ayant des antécédents de pancréatite.

En l'absence d'autres signes et symptômes de pancréatite aiguë, des élévations des enzymes pancréatiques seules ne prédisent pas une pancréatite aiguë.

## Patients atteints d'un diabète de type 2

Le sémaglutide ne doit pas être utilisé comme substitut de l'insuline chez les patients atteints de diabète de type 2.

Le sémaglutide ne doit pas être utilisé en association avec d'autres produits agonistes des récepteurs du GLP-1, car cela n'a pas été évalué et un risque accru d'effets indésirables liés au surdosage est considéré comme probable.

## Hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2

L'insuline et les sulfamides hypoglycémiantes sont connus pour provoquer une hypoglycémie. Les patients traités par le sémaglutide en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à une insuline peuvent présenter une augmentation du risque d'hypoglycémie. Le risque d'hypoglycémie peut être diminué en réduisant la dose du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline lors de l'initiation du traitement par un agoniste des récepteurs du GLP-1. L'ajout de Kayshild chez des patients traités par insuline n'a pas été évalué.

## Rétinopathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2

Un risque accru de complications liées à la rétinopathie diabétique a été observé chez les patients atteints de rétinopathie diabétique et traités par sémaglutide (voir rubrique 4.8). Une amélioration rapide du contrôle glycémique a été associée à une aggravation temporaire de la rétinopathie diabétique, cependant d'autres mécanismes ne peuvent pas être exclus. Les patients atteints de rétinopathie diabétique et traités par sémaglutide doivent faire l'objet d'une surveillance attentive et doivent être traités selon les recommandations cliniques.

Il n'y a pas d'expérience avec Kayshild chez les patients atteints de diabète de type 2 et présentant une rétinopathie diabétique non contrôlée ou potentiellement instable. Chez ces patients, le traitement par Kayshild n'est pas recommandé.

## Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)

Les données issues d'études épidémiologiques indiquent un risque accru de neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) pendant le traitement par sémaglutide. Aucun délai n'a été identifié vis-à-vis de l'apparition d'une NOIAN après le début du traitement. Une perte soudaine de la vision doit conduire à une consultation ophtalmologique et le traitement par sémaglutide doit être interrompu si une NOIAN est confirmée (voir rubrique 4.8).

### Patients avec une gastroparésie

Les patients atteints de gastroparésie traités par le sémaglutide peuvent présenter des effets indésirables gastro-intestinaux plus graves ou plus sévères. Le sémaglutide doit être utilisé avec prudence chez ces patients, et le sémaglutide n'est pas recommandé en cas de gastroparésie sévère (voir rubrique 4.8).

### Populations non étudiées

La sécurité et l'efficacité de Kayshild n'ont pas été étudiées chez les patients :

- atteints de diabète de type 1,
- présentant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.2),
- présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère et une MASH (voir rubrique 4.2),
- présentant une insuffisance cardiaque congestive de classe IV selon la New York Heart Association (NYHA).

L'utilisation chez ces patients n'est pas recommandée.

L'expérience avec Kayshild est limitée chez les patients :

- âgés de 75 ans ou plus (voir rubrique 4.2),
- présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubrique 4.2),
- présentant une maladie inflammatoire de l'intestin,
- avec une MASH et IMC < 25 kg/m<sup>2</sup> (ou IMC < 23 kg/m<sup>2</sup> pour la population asiatique).

Le médicament doit être utilisé avec prudence chez ces patients.

### Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le sémaglutide retarde la vidange gastrique et pourrait potentiellement influencer l'absorption des médicaments administrés de façon concomitante par voie orale. Cependant, aucun effet cliniquement pertinent sur la vitesse de la vidange gastrique n'a été observé avec le sémaglutide à 2,4 mg, probablement en raison d'un effet de tolérance. Le sémaglutide doit être utilisé avec prudence chez les patients recevant des médicaments par voie orale nécessitant une absorption gastrointestinale rapide.

### Warfarine et autres dérivés de la coumarine

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale ou la C<sub>max</sub> de la R- et S-warfarine après une dose unique de warfarine (25 mg), et l'effet pharmacodynamique de la warfarine tel que mesuré par le rapport normalisé international (INR) n'a pas été affecté de manière cliniquement significative. Cependant, des cas de diminution de l'INR ont été rapportés lors de l'utilisation concomitante d'acénocoumarol et de sémaglutide. Lors de l'initiation du traitement par sémaglutide chez des patients sous warfarine ou autres dérivés de la coumarine, il est recommandé de surveiller fréquemment l'INR.

### Paracétamol

Le sémaglutide retarde la vidange gastrique telle qu'évaluée par la pharmacocinétique du paracétamol pendant un repas test standard. L'ASC<sub>0-60 min</sub> et la C<sub>max</sub> du paracétamol ont baissé de 27 % et 23 % respectivement, après une utilisation concomitante de 1 mg de sémaglutide. L'exposition totale au paracétamol (ASC<sub>0-5h</sub>) n'a pas été affectée. Aucun effet cliniquement pertinent sur le paracétamol n'a été observé avec le sémaglutide. Aucun ajustement de la dose de paracétamol n'est nécessaire en cas d'association au sémaglutide.

## Contraceptifs hormonaux

Le sémaglutide ne devrait pas réduire l'effet des contraceptifs oraux. Le sémaglutide ne modifie pas de manière cliniquement significative l'exposition totale à l'éthinylestradiol et au lévonorgestrel en cas d'administration concomitante d'un contraceptif oral combiné (0,03 mg d'éthinylestradiol/0,15 mg de lévonorgestrel) avec le sémaglutide. L'exposition à l'éthinylestradiol n'a pas été affectée ; une augmentation de 20 % de l'exposition au lévonorgestrel à l'état d'équilibre a été observée. La  $C_{max}$  n'a été affectée pour aucun des composés.

## Atorvastatine

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale à l'atorvastatine après administration d'une dose unique de 40 mg d'atorvastatine. La  $C_{max}$  de l'atorvastatine a diminué de 38 %. Cette baisse n'a pas été considérée comme cliniquement significative.

## Digoxine

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale ou la  $C_{max}$  de la digoxine après administration d'une dose unique de digoxine (0,5 mg).

## Metformine

Le sémaglutide n'a pas modifié l'exposition totale ou la  $C_{max}$  de la metformine après administration de 500 mg deux fois par jour pendant 3,5 jours.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Femmes en âge de procréer

L'utilisation d'une contraception pendant le traitement par le sémaglutide est recommandée chez les femmes en âge de procréer (voir la rubrique 4.5).

### Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Il existe des données limitées sur l'utilisation du sémaglutide chez la femme enceinte. Le sémaglutide ne doit donc pas être utilisé pendant la grossesse. En cas de projet de grossesse ou en cas de grossesse, le traitement par sémaglutide doit être interrompu. Le sémaglutide doit être arrêté au moins 2 mois avant un projet de grossesse en raison de sa longue demi-vie (voir rubrique 5.2).

### Allaitement

Le sémaglutide a été excrété dans le lait de rates allaitantes. Un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclu. Le sémaglutide ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fertilité

L'effet du sémaglutide sur la fertilité humaine est inconnu. Le sémaglutide n'a pas affecté la fertilité des rats mâles. Chez le rat femelle, une prolongation du cycle œstrien et une faible baisse du nombre d'ovulations ont été observées à des doses associées à une réduction du poids maternel (voir rubrique 5.3).

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Le sémaglutide n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cependant, des vertiges peuvent être ressentis principalement durant la période d'augmentation de la dose (voir rubrique 4.8). La conduite de véhicules ou l'utilisation de machines doivent être effectuées avec prudence en cas de vertiges.

##### Patients atteints d'un diabète de type 2

Lorsque le sémaglutide est utilisé en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, il convient d'informer les patients qu'ils doivent prendre des précautions pour éviter une hypoglycémie lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines (voir rubrique 4.4).

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés lors du traitement par sémaglutide dans les essais cliniques de phase 3 dans la MASH (ESSENCE, voir rubrique 5.1) étaient des affections gastro-intestinales comprenant nausées (36,1%), diarrhée (26,8%), constipation (22,1%), et vomissements (18,5%), et la fatigue (voir la rubrique « Description d'effets indésirables sélectionnés »).

##### Liste tabulée des effets indésirables

Le Tableau 2 répertorie les effets indésirables identifiés avec le sémaglutide. Les fréquences présentées sont les plus élevées si l'on observe une différence entre les signalements de l'essai clinique de phase 3 dans la MASH (ESSENCE, voir rubrique 5.1), les essais de phase 3a sur la gestion du poids (STEP 1-4) et dans les signalements post-commercialisation.

Les effets indésirables sont indiqués ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 2 Effets indésirables**

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indétermi née
Affections du système immunitaire				Réaction anaphylacti que		
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Hypoglyc mie chez les patients atteints de diabète de type 2 <sup>a</sup>				
Affections du système nerveux	Maux de tête <sup>a,b</sup>	Vertiges <sup>b</sup> Dysesthésie <sup>a,c</sup> Dysgueusie <sup>b</sup> ,c				

MedDRA Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indétermi née
Affections oculaires		Rétinopathi e diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2 <sup>a</sup>			Neuropat hie optique ischémiq ue antérieure non artéritiqu e (NOIAN) a,d	
Affections cardiaques		Hypotensio n	Hypotensio n orthostatiq ue Augmentat ion du rythme cardiaque <sup>a,c</sup>			
Affections gastro- intestinales	Vomissemen ts <sup>a,b</sup> Diarrhée <sup>a,b</sup> Constipation <sup>a</sup> ,b Nausées <sup>a,b</sup> Douleurs abdominales <sup>b</sup> ,c	Gastrite <sup>b,c</sup> Reflux gastro- œsophagien b Dyspepsie <sup>b</sup> Éructation <sup>b</sup> Flatulence <sup>b</sup> Distension abdominale <sup>b</sup> Ralentissem ent de la vidange gastrique Gastroentéri te Élévation de la lipase <sup>c</sup>	Pancréatite aiguë <sup>a</sup> Élévation de l'amylase <sup>c</sup>			Obstructio n intestinale <sup>c</sup> d,e
Affections hépatobiliair es		Lithiase biliaire <sup>a</sup>				
Affections de la peau et du tissu sous- cutané		Perte des cheveux <sup>a</sup>		Angioœdème		
Troubles généraux et anomalies au site d'administrat ion	Fatigue <sup>b,c</sup>	Réactions au site d'injection <sup>c</sup>				

- a) Voir la description de certains effets indésirables ci-dessous
- b) Principalement observé pendant la période d'augmentation de la dose
- c) Regroupement de termes préconisés
- d) À partir des signalements post-commercialisation avec d'autres produits à base de sémaglutide commercialisés
- e) Regroupement de termes couvrant les TP Occlusion intestinale, iléus, occlusion de l'intestin grêle

### Description d'effets indésirables sélectionnés

#### *Affections gastro-intestinales*

Les événements ont été le plus fréquemment rapportés pendant l'augmentation de dose. Dans l'étude ESSENCE, des nausées sont survenues chez 36,1 % des patients traités par sémaglutide (12,4 % pour le placebo), des diarrhées chez 26,8 % (12,2 % pour le placebo) et des vomissements chez 18,5 % (5,6 % pour le placebo). La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. La constipation est survenue chez 22,1 % des patients traités par sémaglutide (7,8 % pour le placebo) et était d'intensité légère à modérée et de durée plus longue.

Dans l'étude ESSENCE, les événements gastro-intestinaux ont conduit à l'arrêt définitif du traitement chez 1,6 % des patients traités par sémaglutide.

Dans les essais de phase 3a sur la gestion du poids avec le sémaglutide 2,4 mg, sur la période de l'essai de 68 semaines, des nausées sont survenues chez 43,9 % des patients traités par sémaglutide (16,1 % pour le placebo), des diarrhées chez 29,7 % (15,9 % pour le placebo) et des vomissements chez 24,5 % (6,3 % pour le placebo). La plupart de ces événements étaient d'intensité légère à modérée et de courte durée. La constipation est survenue chez 24,2 % des patients traités par sémaglutide (11,1 % pour le placebo) et était de sévérité légère à modérée et de durée plus longue. Chez les patients traités par sémaglutide, la durée médiane des nausées était de 8 jours, des vomissements de 2 jours, de la diarrhée de 3 jours et de la constipation de 47 jours.

Selon les données issues des essais de phase 3a sur la gestion du poids avec le sémaglutide 2,4 mg, les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe  $\geq 30$  à  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) pourraient présenter plus d'effets gastro-intestinaux lorsqu'ils sont traités par sémaglutide.

Les patients atteints de gastroparésie peuvent présenter des effets indésirables gastro-intestinaux plus graves ou plus sévères lorsqu'ils sont traités par sémaglutide.

#### *Pancréatite aiguë*

La fréquence des pancréatites aiguës rapportées dans ESSENCE était de 0,4 % pour le sémaglutide et de 0,5 % pour le placebo.

La fréquence rapportée des pancréatites aiguës confirmées par adjudication dans les études cliniques de phase 3a sur la gestion du poids avec le sémaglutide 2,4 mg était respectivement de 0,2 % pour le sémaglutide et de  $< 0,1$  % pour le placebo. Dans SELECT, l'essai d'évaluation des résultats cardiovasculaires, la fréquence des pancréatites aiguës confirmées par adjudication était de 0,2 % pour le sémaglutide et de 0,3 % pour le placebo.

#### *Maladie aiguë de la vésicule biliaire/cholélithiase*

Dans ESSENCE, une cholélithiase a été rapportée chez 1,4 % des patients traités par sémaglutide et chez 0,8 % des patients traités par placebo.

Dans les essais de phase 3a sur la gestion du poids avec le sémaglutide 2,4 mg, une cholélithiase a été rapportée chez 1,6 % des patients et a conduit à une cholécystite chez 0,6 % des patients traités par sémaglutide. Une cholélithiase et une cholécystite ont été rapportées chez 1,1 % et 0,3 %, respectivement, des patients traités par placebo.

#### *Maux de tête*

Dans ESSENCE, des maux de tête ont été rapportés chez 8 % des patients traités par sémaglutide et chez 6,3 % des patients traités par placebo.

Dans les essais de phase 3a sur la gestion du poids avec le sémaglutide 2,4 mg, des maux de tête ont été rapportés chez 12,8 % des patients traités par sémaglutide et chez 8,7 % des patients traités par placebo.

### *Perte des cheveux*

Dans ESSENCE, une perte de cheveux a été rapportée chez 1,6 % des patients traités par sémaglutide et chez 0,5 % des patients traités par placebo.

Dans les essais de phase 3a sur la gestion du poids avec le sémaglutide 2,4 mg, une perte de cheveux a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par sémaglutide et chez 1 % des patients traités par placebo. Les événements étaient principalement d'intensité légère et la plupart des patients se sont rétablis lors de la poursuite du traitement. La perte de cheveux était plus souvent rapportée chez les patients présentant une plus grande perte de poids ( $\geq 20$  %).

### *Augmentation du rythme cardiaque*

Dans ESSENCE, une augmentation moyenne de 2 battements par minute (bpm) à la semaine 72 par rapport à une valeur moyenne à l'inclusion de 75 bpm a été observée chez les patients traités par sémaglutide. Les proportions de patients avec une augmentation maximale par rapport à l'inclusion  $\geq 10$  bpm à tout moment au cours de la période de traitement étaient de 43,3 % dans le bras sémaglutide 2,4 mg vs 50,4 % dans le bras placebo.

Dans les essais de phase 3a sur la gestion du poids avec le sémaglutide 2,4 mg, une augmentation moyenne de 3 bpm par rapport à une valeur moyenne à l'inclusion de 72 bpm a été observée chez les patients traités par sémaglutide. Les proportions de patients avec une augmentation de la fréquence cardiaque par rapport à l'inclusion  $\geq 10$  bpm à tout moment au cours de la période de traitement étaient de 67 % dans le bras sémaglutide vs 50,1 % dans le bras placebo.

### *Immunogénicité*

Compte tenu des propriétés potentiellement immunogènes des médicaments contenant des protéines ou des peptides, les patients traités par sémaglutide peuvent développer des anticorps. Dans ESSENCE, la proportion de patients testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (0,4 %).

Dans les essais de phase 3a sur la gestion du poids avec le sémaglutide 2,4 mg, la proportion de patients testés positifs aux anticorps anti-sémaglutide à tout moment après l'inclusion était faible (2,9 %) et aucun patient ne présentait d'anticorps neutralisants anti-sémaglutide ni d'anticorps anti-sémaglutide avec un effet neutralisant du GLP-1 endogène à la fin de l'essai. Pendant le traitement, des concentrations élevées de sémaglutide pourraient avoir diminué la sensibilité des dosages, de sorte que le risque de faux négatifs ne peut pas être exclu. Cependant, chez les patients testés positifs pour les anticorps pendant et après le traitement, la présence d'anticorps était transitoire et sans impact apparent sur l'efficacité et la sécurité d'emploi.

### *Dyesthésie*

Dans ESSENCE, des événements liés à un tableau clinique d'altération de la sensation cutanée, comme une paresthésie, une hyperesthésie, une douleur cutanée, une sensibilité cutanée, une dyesthésie et une sensation de brûlure cutanée, ont été rapportés chez 2,9 % des patients traités par sémaglutide et 1,5 % des patients traités par placebo.

Dans les essais de phase 3a sur la gestion du poids avec le sémaglutide 2,4 mg, des événements liés à un tableau clinique d'altération de la sensation cutanée ont été rapportés chez 2,1 % des patients traités par sémaglutide 2,4 mg et 1,2 % des patients traités par placebo.

Dans les deux programmes de développement clinique, les événements étaient principalement de sévérité légère à modérée et la plupart des patients se sont rétablis lors de la poursuite du traitement.

### *Hypoglycémie chez les patients atteints de diabète de type 2*

Dans ESSENCE, une hypoglycémie cliniquement significative ( $< 3,0$  mmol/l) a été observée chez 6,1 % (0,068 événements/année-patient) des patients traités par sémaglutide, par rapport à 5 % (0,12 événements/année-patient) des patients traités par placebo. Une hypoglycémie sévère (nécessitant une assistance externe pour la récupération) a été rapportée avec le sémaglutide chez 2,2 % des patients (0,015 événements/année-patient) et avec le placebo chez 0,5 % des patients (0,003 événements/année-patient).

Dans un essai de phase 3a chez des adultes en surpoids ou en obésité et atteints d'un diabète de type 2 (STEP 2), une hypoglycémie cliniquement significative a été observée chez 6,2 % (0,1 événements/année-patient) des patients traités par sémaglutide, par rapport à 2,5 %

(0,03 événements/année-patient) des patients traités par placebo. Une hypoglycémie avec le sémaglutide a été observée avec et sans utilisation concomitante de sulfonurées. Un épisode (0,2 % des patients, 0,002 événements/année-patient) a été signalé comme sévère chez un patient non traité de manière concomitante par des sulfonurées. Le risque d'hypoglycémie était accru lorsque le sémaglutide était utilisé avec un sulfamide hypoglycémiant.

#### *Rétinopathie diabétique chez les patients atteints de diabète de type 2*

Un essai clinique sur 2 ans a étudié le sémaglutide 0,5 mg et 1 mg par rapport à un placebo chez 3 297 patients atteints de diabète de type 2, avec un risque cardiovasculaire élevé, un diabète ancien et un contrôle glycémique insatisfaisant. Lors de cet essai, des événements de complications liées à la rétinopathie diabétique confirmés par adjudication sont survenus chez plus de patients traités par sémaglutide (3 %) comparé à ceux sous placebo (1,8 %). Cela a été observé chez des patients insulino-traités avec une rétinopathie diabétique connue. La différence entre les traitements est apparue rapidement et a persisté tout au long de l'essai.

Dans ESSENCE, des troubles rétinien ont été rapportés par 3,1 % des patients traités par sémaglutide et 4,1 % des patients traités par placebo. Peu de patients ont rapporté une rétinopathie diabétique (1,1 % et 1,4 %, respectivement).

Dans un essai de phase 3a chez des adultes en surpoids ou en obésité et atteints d'un diabète de type 2 (STEP 2), des troubles rétinien ont été rapportés par 6,9 % des patients traités par sémaglutide 2,4 mg, 6,2 % des patients traités par sémaglutide 1 mg et 4,2 % des patients traités par placebo. La majorité des événements ont été rapportés comme étant une rétinopathie diabétique (4 %, 2,7 % et 2,7 %, respectivement) et une rétinopathie non proliférante (0,7 %, 0 % et 0 %, respectivement).

#### *Neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN)*

Les résultats de plusieurs grandes études épidémiologiques suggèrent que l'exposition au sémaglutide chez les adultes atteints de diabète de type 2 est associée à une augmentation d'environ deux fois le risque relatif de développer une NOIAN, ce qui correspond à environ un cas supplémentaire pour 10 000 patients-années de traitement.

#### Population pédiatrique

Le sémaglutide n'a pas été étudié chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans atteints d'une MASH.

Dans un essai clinique mené chez des adolescents âgés de 12 ans à moins de 18 ans atteints d'obésité ou de surpoids avec au moins une comorbidité liée au poids, 133 patients ont été exposés au sémaglutide. La durée de l'essai était de 68 semaines.

Dans l'ensemble, la fréquence, le type et la sévérité des réactions indésirables chez les adolescents étaient comparables à ceux observés dans la population adulte. Une lithiase biliaire a été rapportée chez 3,8 % des patients traités par sémaglutide et chez 0 % des patients traités par placebo.

Aucun effet sur la croissance ou le développement pubertaire n'a été observé après 68 semaines de traitement.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – [voir Annexe V](#).

#### **4.9 Surdosage**

Un surdosage par le sémaglutide peut être associé à des troubles gastro-intestinaux qui pourraient conduire à une déshydratation. En cas de surdosage, un traitement symptomatique approprié doit être initié en fonction des signes cliniques observés chez le patient.

## 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

### 5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmaco-thérapeutique : médicaments utilisés dans le diabète, analogue du glucagon-like peptide 1 (GLP-1), code ATC : A10BJ06

#### Mécanisme d'action

Le sémaglutide est un analogue du GLP-1 présentant 94 % d'homologie avec le GLP-1 humain. Le sémaglutide agit comme agoniste des récepteurs du GLP-1, qui se lie sélectivement et active le récepteur du GLP-1, la cible du GLP-1 natif. Les récepteurs du GLP-1 sont largement distribués dans tout l'organisme (p. ex. pancréas, rein, cerveau, cœur, système vasculaire, système immunitaire et poumon) ; ils n'ont toutefois pas été détectés sur les cellules hépatiques.

Le mécanisme d'action spécifique au foie est multifactoriel et pourrait être médié par l'amélioration des facteurs métaboliques, notamment la perte de poids, l'amélioration du métabolisme du glucose et des lipides, et la réduction de l'inflammation. Le sémaglutide affecte les voies génétiques de l'inflammation et de la fibrose, modifiant ainsi positivement le profil protéomique d'une personne atteinte de MASH. De plus, le sémaglutide réduit le dépôt de graisse dans le foie.

Le sémaglutide diminue le poids corporel par une diminution de l'appétit et donc de l'apport énergétique. En outre, le sémaglutide réduit la préférence pour les aliments à forte teneur en graisse.

De plus, le sémaglutide réduit la glycémie de façon glucose-dépendante en stimulant la sécrétion d'insuline et en réduisant la sécrétion de glucagon lorsque la glycémie est élevée. Le mécanisme de réduction de la glycémie entraîne également un léger retard de la vidange gastrique en début de phase postprandiale. Lors d'une hypoglycémie, le sémaglutide diminue la sécrétion d'insuline sans altérer la sécrétion du glucagon.

Le sémaglutide a un effet bénéfique sur les taux de lipides sanguins et entraîne une baisse de la tension artérielle systolique et une réduction de l'inflammation. En outre, les études chez l'animal ont montré que le sémaglutide atténue le développement de l'athérosclérose et présente une action anti-inflammatoire dans le système cardiovasculaire.

#### Effets pharmacodynamiques

##### *Activité de la MASH*

Le sémaglutide améliore les composants de l'activité de la MASH en réduisant la stéatose, l'inflammation et le ballonnement évalués par histologie. Le sémaglutide réduit en outre la stéatose hépatique évaluée par élastographie impulsionnelle (*transient elastography*, TE) à l'aide d'un paramètre d'atténuation contrôlé (*controlled attenuation parameter*, CAP) et d'une Imagerie à Résonance Magnétique avec fraction de graisse hépatique protonique (*magnetic resonance imaging proton density fat fraction*, MRI-PDFF).

Des améliorations des taux d'alanine aminotransférase (ALAT) et d'aspartate aminotransférase (ASAT) ont également été observées.

##### *Fibrose hépatique*

Le sémaglutide diminue la rigidité hépatique évaluée par TE et réduit le score de fibrose hépatique améliorée (*enhanced liver fibrosis*, ELF) et les taux du propeptide du biomarqueur du collagène de type III (Pro-C3).

##### *Lipides à jeun*

Par rapport au placebo, le sémaglutide a réduit la concentration de triglycérides à jeun de 17 % et a amélioré la concentration de HDL de 4,7 %.

### *Sensibilité au glucose et à l'insuline*

Chez les patients atteints de MASH et de diabète de type 2, le sémaglutide a réduit le taux d'HbA1c de 1,1 % par rapport au placebo (0 %).

Chez les patients atteints de MASH sans diabète de type 2, la réduction estimée de l'indice HOMA-IR (évaluation de l'insulinorésistance par le modèle d'homéostasie) était plus importante avec le sémaglutide (-32,5 %) qu'avec le placebo (-0,5 %).

### *Sécrétion de glucagon et d'insuline glucose-dépendante*

Le sémaglutide abaisse les concentrations élevées de glucose sanguin en stimulant la sécrétion d'insuline et en réduisant la sécrétion de glucagon de façon glucose-dépendante. Avec le sémaglutide, le taux de sécrétion d'insuline chez les patients diabétiques de type 2 était comparable à celui des sujets sains.

Pendant l'hypoglycémie induite et en comparaison avec le placebo, le sémaglutide n'a pas modifié la réponse contre-régulatoire d'augmentation du glucagon et n'a pas limité la baisse du peptide C chez les patients diabétiques de type 2.

### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité du sémaglutide ont été évaluées dans un essai de phase 3 (ESSENCE) chez des patients adultes atteints de MASH et de F2 ou F3.

ESSENCE est un essai de 240 semaines, randomisé, multicentrique, en double aveugle, en groupes parallèles. Les patients inclus avaient une biopsie hépatique à l'inclusion ou récente montrant une maladie hépatique stéatosique associée à un dysfonctionnement métabolique (MASLD) cliniquement significative, définie par une MASH avec une F2 ou F3 et un score d'activité de la stéatose hépatique non alcoolique (NAS)  $\geq 4$  avec un score de 1 ou plus pour la stéatose, l'inflammation lobulaire et le ballonnement des hépatocytes. La détermination de l'efficacité était basée sur l'effet du sémaglutide sur la résolution de la stéatohépatite (définie par un NAS de 0–1 pour l'inflammation, 0 pour le ballonnement des hépatocytes et toute valeur pour la stéatose [selon le NASH CRN]), sans aggravation de la fibrose hépatique (la fibrose est cotée selon l'échelle de fibrose du NASH CRN, de 0 à 4), ainsi que sur l'amélioration d'au moins un stade de la fibrose hépatique (définie comme une amélioration  $\geq 1$  grade sur l'échelle de fibrose du NASH CRN) sans aggravation de la stéatohépatite (définie comme une absence d'augmentation par rapport à la valeur initiale du score NAS pour le ballonnement, l'inflammation ou la stéatose), sur les biopsies hépatiques post-inclusion prélevées à 72 semaines.

Au total, 800 patients randomisés pour recevoir le sémaglutide (534 patients) ou le placebo (266 patients) selon un rapport 2 : 1 ont été inclus dans l'analyse intermédiaire à la semaine 72. Parmi eux, 31,3 % présentaient une MASH et une F2 et 68,8 % une MASH et une F3 évaluées à l'inclusion. La moyenne d'âge était de 56 ans et 25,3 % avaient plus de 65 ans. 57,1 % étaient des femmes. L'IMC moyen était de 34,6 kg/m<sup>2</sup>. 6,6 % avaient un IMC < 25, 72,8 % avaient un IMC  $\geq 30$  et 55,9 % étaient atteints d'un diabète de type 2. La valeur à l'inclusion pour la rigidité hépatique évaluée par TE (moyenne géométrique) était de 11,5 kPa, pour le score ELF (médiane) 9,9, pour FIB-4 (médiane) 1,6, pour l'ALAT (moyenne géométrique) 56,8 unités/l et pour l'ASAT (moyenne géométrique) 46,6 unités/l.

À la semaine 72, le sémaglutide était supérieur au placebo pour induire une résolution de la stéatohépatite sans aggravation de la fibrose hépatique, pour induire une amélioration de la fibrose hépatique sans aggravation de la stéatohépatite, ainsi qu'une résolution de la stéatohépatite avec une amélioration de la fibrose hépatique (voir Tableau 3). Comparativement au placebo, le traitement par sémaglutide a également entraîné une perte de poids plus importante et plus durable ainsi que des améliorations dans les tests hépatiques non invasifs à la semaine 72 (voir Tableau 3).

L'efficacité a été observée indépendamment de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, ainsi que du stade de fibrose, de la fonction hépatique, de l'IMC, de la présence d'un diabète de type 2 et du niveau de la fonction rénale à l'inclusion.

**Tableau 3 ESSENCE : résultats à la semaine 72**

	<b>sémaglutide 2,4 mg</b>	<b>placebo</b>
Ensemble d'analyse complet (N)	534	266
<b>Résolution de la stéatohépatite et absence d'aggravation de la fibrose hépatique<sup>1</sup></b>		
Proportion (%) de répondeurs <sup>2</sup>	62,9	34,3
Différence (point de %) par rapport au placebo <sup>3</sup> [IC à 95 %]	28,6 [21,1 ; 36,2]*	-
<b>Amélioration de la fibrose hépatique et absence d'aggravation de la stéatohépatite<sup>4</sup></b>		
Proportion (%) de répondeurs <sup>2</sup>	36,8	22,4
Différence (point de %) par rapport au placebo <sup>3</sup> [IC à 95 %]	14,4 [7,5 ; 21,3]*	-
<b>Résolution de la stéatohépatite et amélioration de la fibrose hépatique<sup>5</sup></b>		
Proportion (%) de répondeurs <sup>2</sup>	32,7	16,1
Différence (point de %) par rapport au placebo <sup>3</sup> [IC à 95 %]	16,5 [10,2 ; 22,8]*	-
<b>Poids corporel</b>		
Inclusion (kg)	95,4	97,6
Variation (%) par rapport à l'inclusion <sup>6</sup>	-10,5	-2,0
Différence (point de %) par rapport au placebo <sup>6</sup> [IC à 95 %]	-8,5 [-9,5 ; -7,4]*	-
<b>Raideur hépatique évaluée par TE</b>		
Nombre de patients à l'inclusion <sup>7</sup>	417	216
À l'inclusion (kPa) <sup>8</sup>	11,5	11,6
Variation (%) par rapport à l'inclusion <sup>6</sup>	-31,1	-13,5
Différence relative (%) par rapport au placebo <sup>6</sup> [IC à 95 %]	-20,4 [-25,9 ; -14,4]	-
<b>Score ELF</b>		
Inclusion	10,0	10,0
Variation par rapport à l'inclusion <sup>6</sup>	-0,57	0,01
Différence par rapport au placebo <sup>6</sup> [IC à 95 %]	-0,57 [-0,68 ; -0,47]	-
<b>ALAT</b>		
Inclusion (unités/l) <sup>8</sup>	57,1	56,4
Variation (%) par rapport à l'inclusion <sup>6</sup>	-52,1	-22,2
Différence relative (%) par rapport au placebo <sup>6</sup> [IC à 95 %]	-38,5 [-43,4 ; -33,1]	-
<b>ASAT</b>		
Inclusion (unités/l) <sup>8</sup>	46,9	45,9
Variation (%) par rapport à l'inclusion <sup>6</sup>	-44,9	-17,1
Différence relative (%) par rapport au placebo <sup>6</sup> [IC à 95 %]	-33,5 [-37,9 ; -28,9]	-

ALAT : alanine transaminase, ASAT : aspartate aminotransférase, ELF : fibrose hépatique renforcée, ET : élastographie impulsionnelle

\* p < 0,0001 (bilatéral non ajusté) pour la supériorité.

<sup>1</sup>La résolution de la stéatohépatite est définie comme un score d'activité de la stéatose hépatique (NAS) non alcoolique (NAFLD) de 0 à 1 pour l'inflammation, 0 pour le ballonnement et toute valeur pour la stéatose (selon le réseau de recherche clinique sur la stéatohépatite non alcoolique [NASH CRN]). La fibrose est notée sur l'échelle de fibrose de 0 à 4 du CRN NASH.

<sup>2</sup>Les observations manquantes ont été imputées avec une imputation multiple (IM) basée sur une référence inconditionnelle.

<sup>3</sup>Estimé avec un test de Cochran-Mantel-Haenszel stratifié par statut de diabète à l'inclusion dans l'étude et statut de fibrose à l'inclusion dans l'étude.

<sup>4</sup>L'amélioration de la fibrose est définie comme une amélioration  $\geq 1$  grade sur l'échelle de fibrose du CRN NASH. La non aggravation de la stéatohépatite est définie comme une non augmentation du score NAS pour le ballonnement, l'inflammation ou la stéatose par rapport à l'inclusion.

<sup>5</sup>La résolution de la stéatohépatite est définie comme un score NAS de 0 à 1 pour l'inflammation, 0 pour le ballonnement et toute valeur pour la stéatose (selon le CRN NASH). L'amélioration de la fibrose est définie comme une amélioration  $\geq 1$  grade sur l'échelle de fibrose du CRN NASH.

<sup>6</sup>Estimation à l'aide d'un modèle ANCOVA utilisant une imputation multiple basée sur une référence inconditionnelle.

<sup>7</sup>Patients provenant de centres disposant de l'équipement nécessaire

<sup>8</sup>Moyenne géométrique

### *Sécurité cardiovasculaire*

D'après les conclusions de l'essai SELECT randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo piloté par les événements, ayant inclus 17 604 patients présentant une maladie cardiovasculaire établie et un IMC  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, aucun signe d'augmentation du risque cardiovasculaire n'a été observé avec un risque relatif (RR) de 0,80 [0,72 ; 0,90] [IC à 95 %], pour les événements indésirables cardiovasculaires majeurs (MACE), définis comme un critère d'évaluation composite regroupant la mortalité cardiovasculaire (y compris les décès de cause indéterminée), l'infarctus du myocarde non fatal, ou l'accident vasculaire cérébral non fatal. Chaque composante a contribué à la réduction des MACE.

### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Kayshild dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la MASH (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

### Approbation conditionnelle

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des preuves supplémentaires concernant ce médicament sont attendues.

L'Agence européenne des médicaments réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et, si nécessaire, ce RCP sera mis à jour.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

En comparaison avec le GLP-1 natif, le sémaglutide a une demi-vie prolongée d'environ une semaine, ce qui permet de l'administrer en sous-cutanée une fois par semaine. Le principal mécanisme d'action prolongée est la liaison à l'albumine, qui entraîne une baisse de la clairance rénale et une protection contre la dégradation métabolique. De plus, le sémaglutide est stabilisé de manière à éviter la dégradation par l'enzyme DPP-4.

### Absorption

La concentration moyenne de sémaglutide à l'état d'équilibre après l'administration par voie sous-cutanée de la dose d'entretien de sémaglutide était d'environ 80 nmol/l chez les patients atteints de MASH et de F2 ou F3, d'après les données des essais de phase 3a, dans lesquels 90 % des patients présentaient des concentrations moyennes comprises entre 52 nmol/l et 122 nmol/l. L'exposition à l'état d'équilibre du sémaglutide a augmenté proportionnellement avec les doses allant de 0,25 mg à 2,4 mg une fois par semaine. L'exposition à l'état d'équilibre était stable au fil du temps, et a été évaluée jusqu'à la semaine 72. Une exposition similaire a été obtenue avec une administration sous-cutanée de sémaglutide dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. La biodisponibilité absolue du sémaglutide était de 89 %.

### Distribution

Le volume de distribution moyen du sémaglutide après administration sous-cutanée chez des patients atteints de MASH et de F2 ou F3 était d'environ 13,7 l. Le sémaglutide était fortement lié à l'albumine plasmatique (> 99 %).

## Biotransformation

Avant l'excrétion, le sémaglutide est fortement métabolisé par clivage protéolytique de la chaîne peptidique et bêta-oxydation séquentielle de la chaîne latérale d'acides gras. L'enzyme endopeptidase neutre (EPN) interviendrait dans le métabolisme du sémaglutide.

## Élimination

Les principales voies d'excrétion des substances apparentées au sémaglutide sont l'urine et les fèces. Approximativement 3 % de la dose absorbée est excrétée sous la forme de sémaglutide intact dans l'urine.

La clairance du sémaglutide chez des patients atteints de MASH et de F2 ou F3 était d'environ 0,05 l/h. Avec une demi-vie d'élimination d'environ 1 semaine, le sémaglutide restera présent dans la circulation pendant approximativement 7 semaines après la dernière dose de 2,4 mg.

## Populations particulières

### *Personnes âgées*

L'âge n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du sémaglutide selon les données issues des essais cliniques de phase 2 et 3 incluant des patients âgés de 18 à 80 ans.

### *Genre et origine ethnique*

Le genre (494 femmes, 326 hommes), l'origine ethnique (Caucasiens et autres (641 patients), Asiatiques (179 patients)) et l'appartenance ethnique (Hispaniques ou Latino (137 patients), non-Hispaniques ou Latino (683 patients)) n'ont eu aucun effet sur la pharmacocinétique du sémaglutide selon les données issues des essais cliniques de phase 2 et 3.

### *Poids corporel*

Le poids corporel influence l'exposition au sémaglutide. Un poids corporel plus élevé diminue l'exposition ; une différence de 20 % de poids corporel entre les patients entraîne une différence d'environ 19 % de l'exposition. La dose hebdomadaire de 2,4 mg de sémaglutide assure des expositions systémiques adéquates à un poids corporel dans l'intervalle compris entre 42,7 et 206 kg.

### *Insuffisance rénale*

L'insuffisance rénale n'a pas affecté la pharmacocinétique du sémaglutide de manière cliniquement significative. Cela a été observé avec une dose unique de 0,5 mg de sémaglutide chez des patients présentant des degrés divers d'insuffisance rénale (légère, modérée, sévère ou patients dialysés) en comparaison avec des patients à la fonction rénale normale. Cela a également été démontré pour les patients atteints de MASH et d'insuffisance rénale légère à modérée d'après l'analyse PK de population.

### *Insuffisance hépatique*

L'insuffisance hépatique n'a eu aucun impact sur l'exposition au sémaglutide. La pharmacocinétique du sémaglutide a été évaluée chez des patients présentant des degrés divers d'insuffisance hépatique (légère [Child-Pugh A], modérée [Child-Pugh B], sévère [Child-Pugh C]) en comparaison avec des patients présentant une fonction hépatique normale dans le cadre d'une étude utilisant une dose unique de 0,5 mg de sémaglutide.

### *Fibrose hépatique*

Le stade de la fibrose hépatique (F1 à F4c) n'a eu aucun effet sur l'exposition au sémaglutide d'après les données issues des essais cliniques de phase 2 et 3.

### *Statut du diabète*

Le diabète de type 2 n'a pas eu d'impact sur l'exposition au sémaglutide d'après les données issues des essais cliniques de phase 2 et 3.

### *Immunogénicité*

Le développement d'anticorps anti-sémaglutide suite à un traitement par sémaglutide a été observé peu fréquemment (voir la rubrique 4.8) et la réponse ne semblait pas influencer la pharmacocinétique du sémaglutide.

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l'efficacité du sémaglutide chez les enfants et les adolescents atteints de MASH âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées.

Les propriétés pharmacocinétiques du sémaglutide ont été évaluées dans un essai clinique mené auprès de patients adolescents obèses ou en surpoids avec au moins une comorbidité liée au poids et âgés d'au moins 12 à < 18 ans (124 patients, poids corporel de 61,6 à 211,9 kg). L'exposition au sémaglutide chez les adolescents était similaire à celle observée chez les adultes obèses ou en surpoids.

## **5.3 Données de sécurité préclinique**

Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée ou génotoxicité n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les tumeurs non létales des cellules C de la thyroïde observées chez les rongeurs constituent un effet spécifique à la classe des agonistes des récepteurs du GLP-1. Lors d'études de carcinogénicité sur 2 ans chez le rat et la souris, le sémaglutide a provoqué des tumeurs des cellules C de la thyroïde à des expositions cliniquement pertinentes. Aucun autre type de tumeurs liées au traitement n'a été observé. Les tumeurs des cellules C chez les rongeurs sont dues à un mécanisme non génotoxique, spécifique, médié par les récepteurs du GLP-1, auquel les rongeurs sont particulièrement sensibles. La pertinence de ces résultats pour l'homme est considérée comme faible mais ne peut pas être complètement exclue.

Lors d'études de fertilité chez le rat, le sémaglutide n'a pas affecté les performances d'accouplement ni la fertilité des mâles. Chez le rat femelle, une prolongation du cycle œstrien et une faible baisse du nombre de corps jaunes (ovulations) ont été observées à des doses associées à une réduction du poids corporel chez les mères.

Lors d'études du développement embryon-fœtal chez le rat, le sémaglutide a entraîné une embryotoxicité à des expositions inférieures aux niveaux cliniquement pertinents. Le sémaglutide a entraîné une nette réduction du poids maternel et une diminution de la croissance et de la survie embryonnaires. Chez les fœtus, des malformations viscérales et squelettiques majeures ont été observées, notamment des effets sur les os longs, les côtes, les vertèbres, la queue, les vaisseaux sanguins et les ventricules cérébraux. Des évaluations mécanistes ont indiqué que l'embryotoxicité impliquait une anomalie médiée par les récepteurs du GLP-1 au niveau de l'apport de nutriments à l'embryon via le sac vitellin du rat. En raison des différences d'anatomie et de fonction du sac vitellin entre les espèces, et en raison de l'absence d'expression des récepteurs du GLP-1 dans le sac vitellin des primates non humains, ce mécanisme n'est probablement pas pertinent chez l'homme. Cependant, un effet direct du sémaglutide sur le fœtus ne peut être exclu.

Lors d'études de toxicité pour le développement chez le lapin et le singe cynomolgus, une augmentation des fausses couches et une légère hausse de l'incidence des anomalies fœtales ont été observées à des expositions cliniquement pertinentes. Ces résultats coïncidaient avec une nette réduction du poids maternel allant jusqu'à 16 %. On ignore si ces effets sont liés à la réduction de consommation par la mère d'aliments, en tant qu'effet direct du GLP-1.

La croissance et le développement postnataux ont été évalués chez le singe cynomolgus. Les nourrissons étaient légèrement plus petits à la mise-bas, mais ont récupéré pendant l'allaitement.

Chez les jeunes rats mâles et femelles, le sémaglutide a retardé la maturation sexuelle. Ces retards n'ont eu aucun impact sur la fertilité ou la capacité de reproduction des deux sexes, ni sur la capacité des femelles à maintenir une grossesse.

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate disodique dihydraté  
Propylène glycol  
Phénol  
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)  
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

Avant utilisation : 3 ans.  
Après la première utilisation : 6 semaines. À conserver à une température ne dépassant pas 30°C ou à conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Maintenir à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler.

Conserver le capuchon sur le stylo lorsqu'il n'est pas utilisé, afin de le protéger de la lumière.

Pour les conditions de conservation après la première utilisation du médicament, voir rubrique 6.3.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Cartouche de 1,5 ml ou 3 ml (verre de type I) fermée d'un côté par un piston en caoutchouc (chlorobutyle) et de l'autre par un capuchon en aluminium avec un opercule en caoutchouc stratifié (bromobutyle/polyisoprène) inséré. La cartouche est assemblée dans un stylo prérempli jetable en polypropylène, polyoxyméthylène, polycarbonate et acrylonitrile-butadiène-styrène.

Une boîte de 1 stylo prérempli et 4 aiguilles NovoFine Plus à usage unique.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Kayshild ne doit pas être utilisé si la solution n'est pas limpide et incolore.  
Le stylo ne doit pas être utilisé s'il a été congelé.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

Ce stylo est destiné à un usage multiple. Il contient quatre (4) doses. Après avoir injecté les 4 doses, un peu de solution pourrait rester dans le stylo malgré une administration correcte. Toute solution restante est insuffisante pour une dose et le stylo doit être éliminé.

Le patient doit être averti du fait qu'il doit jeter l'aiguille d'injection conformément aux exigences locales en vigueur après chaque injection et conserver le stylo Kayshild sans aiguille d'injection attachée. Ceci pourra prévenir le risque d'obstruction des aiguilles, de contamination, d'infection, de fuite de la solution et de dose incorrecte.

Le stylo ne doit être utilisé que pour une seule personne.

Kayshild peut être administré avec des aiguilles jetables 30G, 31G et 32G d'une longueur maximale de 8 mm.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

## **8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation :

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Agence Européenne des Médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

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

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

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

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

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale.

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

• **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans l'article 9 du Règlement (CE) No 507/2006 et, par conséquent, le titulaire doit soumettre les PSURs tous les 6 mois.

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier PSUR pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

• **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- A la demande de l'Agence européenne des médicaments.
- Dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ CONDITIONNELLE**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » ayant été accordée, et conformément à l'article 14-a, du règlement (CE) n° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener à son terme, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : NN9931-4553 (ESSENCE) Afin de confirmer l'efficacité et l'innocuité du sémaglutide chez les adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH) non cirrhotique avec une fibrose hépatique modérée à avancée (stades de fibrose F2 à F3), le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché devra soumettre les résultats finaux de l'étude NN9931-4553 (ESSENCE), une étude de phase III, en double aveugle, randomisée et contrôlée par placebo.	31 décembre 2029

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

## MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

### BOÎTE

#### 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Kayshild 0,25 mg, solution injectable en stylo prérempli  
séماغlutide

#### 2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque stylo prérempli contient 1 mg de séماغlutide dans 1,5 ml (0,68 mg/ml)

#### 3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : phosphate disodique dihydraté, propylène glycol, phénol, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables. Consulter la notice pour plus d'informations.

#### 4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable

FlexTouch

1 stylo et 4 aiguilles à usage unique (1 stylo = 4 doses)

#### 5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

voie sous-cutanée  
une fois par semaine

Lire la notice avant utilisation.

Utiliser Kayshild une fois par semaine

Indiquez le jour de la semaine choisi pour effectuer l'injection

J'ai injecté ma dose hebdomadaire aux dates suivantes

Ouvrir ici

Soulever ici

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

Ne pas conserver le stylo avec une aiguille attachée.  
Réservé à l'utilisation par un seul patient.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Après la première utilisation du stylo, conserver à une température ne dépassant pas 30°C ou au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Conserver le capuchon sur le stylo afin de le protéger de la lumière.  
Jeter le stylo 6 semaines après la première utilisation.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2019/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kayshild 0,25 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Kayshild 0,25 mg, injection  
FlexTouch  
sémaglutide  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

voie sous-cutanée  
une fois par semaine

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

1,5 ml  
(4 doses)

**6. AUTRE**

Novo Nordisk A/S

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kayshild 0,5 mg, solution injectable en stylo prérempli  
sémaglutide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 3 ml (0,68 mg/ml).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : phosphate disodique dihydraté, propylène glycol, phénol, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

FlexTouch

1 stylo et 4 aiguilles à usage unique (1 stylo = 4 doses)

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

voie sous-cutanée  
une fois par semaine

Lire la notice avant utilisation.

Utiliser Kayshild une fois par semaine

Indiquez le jour de la semaine choisi pour effectuer l'injection

J'ai injecté ma dose hebdomadaire aux dates suivantes

Ouvrir ici

Soulever ici

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

Ne pas conserver le stylo avec une aiguille attachée.  
Réservé à l'utilisation par un seul patient.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Après la première utilisation du stylo, conserver à une température ne dépassant pas 30°C ou au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Conserver le capuchon sur le stylo afin de le protéger de la lumière.  
Jeter le stylo 6 semaines après la première utilisation.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2019/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kayshild 0,5 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Kayshild 0,5 mg, injection  
FlexTouch  
sémaglutide  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

voie sous-cutanée  
une fois par semaine

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

3 ml  
(4 doses)

**6. AUTRE**

Novo Nordisk A/S

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kayshild 1 mg, solution injectable en stylo prérempli  
sémaglutide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 ml (1,34 mg/ml).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : phosphate disodique dihydraté, propylène glycol, phénol, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

FlexTouch

1 stylo et 4 aiguilles à usage unique (1 stylo = 4 doses)

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

voie sous-cutanée  
une fois par semaine

Lire la notice avant utilisation.

Utiliser Kayshild une fois par semaine

Indiquez le jour de la semaine choisi pour effectuer l'injection

J'ai injecté ma dose hebdomadaire aux dates suivantes

Ouvrir ici

Soulever ici

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

Ne pas conserver le stylo avec une aiguille attachée.  
Réservé à l'utilisation par un seul patient.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Après la première utilisation du stylo, conserver à une température ne dépassant pas 30°C ou au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Conserver le capuchon sur le stylo afin de le protéger de la lumière.  
Jeter le stylo 6 semaines après la première utilisation.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2019/003

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kayshild 1 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Kayshild 1 mg, injection  
FlexTouch  
sémaglutide  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

voie sous-cutanée  
une fois par semaine

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

3 ml  
(4 doses)

**6. AUTRE**

Novo Nordisk A/S

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kayshild 1,7 mg, solution injectable en stylo prérempli  
sémaglutide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque stylo prérempli contient 6,8 mg de sémaglutide dans 3 ml (2,27 mg/ml).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : phosphate disodique dihydraté, propylène glycol, phénol, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

FlexTouch

1 stylo et 4 aiguilles à usage unique (1 stylo = 4 doses)

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

voie sous-cutanée  
une fois par semaine

Lire la notice avant utilisation.

Utiliser Kayshild une fois par semaine

Indiquez le jour de la semaine choisi pour effectuer l'injection

J'ai injecté ma dose hebdomadaire aux dates suivantes

Ouvrir ici

Soulever ici

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

Ne pas conserver le stylo avec une aiguille attachée.  
Réservé à l'utilisation par un seul patient.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Après la première utilisation du stylo, conserver à une température ne dépassant pas 30°C ou au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Conserver le capuchon sur le stylo afin de le protéger de la lumière.  
Jeter le stylo 6 semaines après la première utilisation.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2019/004

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kayshild 1,7 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Kayshild 1,7 mg, injection  
FlexTouch  
sémaglutide  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

voie sous-cutanée  
une fois par semaine

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

3 ml  
(4 doses)

**6. AUTRE**

Novo Nordisk A/S

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Kayshild 2,4 mg, solution injectable en stylo prérempli  
sémaglutide

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE**

Chaque stylo prérempli contient 9,6 mg de sémaglutide dans 3 ml (3,2 mg/ml).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Excipients : phosphate disodique dihydraté, propylène glycol, phénol, acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), eau pour préparations injectables. Consulter la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Solution injectable

FlexTouch

1 stylo et 4 aiguilles à usage unique (1 stylo = 4 doses)

**5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION**

voie sous-cutanée  
une fois par semaine

Lire la notice avant utilisation.

Utiliser Kayshild une fois par semaine

Indiquez le jour de la semaine choisi pour effectuer l'injection

J'ai injecté ma dose hebdomadaire aux dates suivantes

Ouvrir ici

Soulever ici

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRES MISES EN GARDE SPÉCIALES, SI NÉCESSAIRE**

Ne pas conserver le stylo avec une aiguille attachée.  
Réservé à l'utilisation par un seul patient.

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Après la première utilisation du stylo, conserver à une température ne dépassant pas 30°C ou au réfrigérateur. Ne pas congeler.  
Conserver le capuchon sur le stylo afin de le protéger de la lumière.  
Jeter le stylo 6 semaines après la première utilisation.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

**12. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/26/2019/005

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE****15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Kayshild 2,4 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS  
PRIMAIRES**

**ÉTIQUETTE DU STYLO PRÉREMPLI**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION**

Kayshild 2,4 mg, injection  
FlexTouch  
sémaglutide  
SC

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

voie sous-cutanée  
une fois par semaine

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

3 ml  
(4 doses)

**6. AUTRE**

Novo Nordisk A/S

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

**Kayshild 0,25 mg solution injectable en stylo prérempli**  
**Kayshild 0,5 mg solution injectable en stylo prérempli**  
**Kayshild 1 mg solution injectable en stylo prérempli**  
**Kayshild 1,7 mg solution injectable en stylo prérempli**  
**Kayshild 2,4 mg solution injectable en stylo prérempli**  
sémaglutide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Kayshild et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kayshild ?
3. Comment utiliser Kayshild ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Kayshild ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### 1. Qu'est-ce que Kayshild et dans quels cas est-il utilisé ?

Kayshild est un médicament qui contient la substance active sémaglutide. Il est utilisé en association avec un régime alimentaire et de l'exercice physique pour le traitement des adultes atteints de stéatohépatite associée à un dysfonctionnement métabolique (MASH). Il est utilisé chez les adultes qui ont une fibrose hépatique modérée à avancée (cicatrisation) sans cirrhose (cicatrisation sévère et irréversible). La MASH est une affection dans laquelle la graisse s'accumule dans le foie, ce qui peut entraîner une inflammation, des lésions hépatiques et le développement de tissu cicatriciel.

La substance active de Kayshild, le sémaglutide est similaire à une hormone naturelle appelée glucagon-like peptide-1 (GLP-1). Dans le foie, il réduit les lésions hépatiques, probablement grâce à l'amélioration des facteurs métaboliques, tels qu'une perte de poids, une amélioration des taux de sucre et de lipides dans le sang et une diminution de l'inflammation.

#### 2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Kayshild ?

##### N'utilisez jamais Kayshild

- si vous êtes allergique au sémaglutide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

## **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère avant d'utiliser Kayshild.

L'utilisation de Kayshild n'est pas recommandée si vous :

- avez un diabète de type 1,
- avez une insuffisance rénale sévère,
- avez une fonction hépatique modérément ou sévèrement réduite et une MASH,
- avez une insuffisance cardiaque sévère,
- avez une maladie de l'œil liée au diabète (rétinopathie).

L'expérience avec Kayshild est limitée chez les patients :

- âgés de 75 ans et plus,
- présentant une fonction hépatique modérément ou sévèrement réduite,
- avec une maladie inflammatoire de l'intestin,
- présentant une MASH et un indice de masse corporelle (IMC) inférieur à 25 kg/m<sup>2</sup> (ou un IMC inférieur à 23 kg/m<sup>2</sup> pour les personnes asiatiques).

Veillez consulter votre médecin si l'une des situations ci-dessus vous concerne.

Si vous savez que vous allez subir une intervention chirurgicale nécessitant une anesthésie (endormissement), veuillez informer votre médecin que vous prenez Kayshild.

- **Déshydratation**

Pendant le traitement par Kayshild, vous pourriez vous sentir nauséux(se), être malade (vomissement), ou avoir des diarrhées. Ces effets indésirables peuvent entraîner une déshydratation (perte de liquide). Il est important d'éviter la déshydratation en buvant beaucoup. Ceci est particulièrement important si vous avez des problèmes de reins. Consultez votre médecin si vous avez des questions ou si vous avez des doutes.

- **Inflammation du pancréas**

Si vous ressentez une douleur intense et persistante au niveau de l'estomac (voir rubrique 4) – consultez immédiatement un médecin, car cela pourrait être le signe d'une inflammation du pancréas (pancréatite aiguë).

- **Personnes atteintes de diabète de type 2**

Kayshild ne peut pas être utilisé comme substitut à l'insuline. N'utilisez pas Kayshild en association avec d'autres médicaments qui contiennent des agonistes des récepteurs du GLP-1 (comme le liraglutide, le dulaglutide, l'exénatide ou le lixisénatide).

- **Taux de sucre dans le sang trop bas (hypoglycémie)**

L'association d'un sulfamide hypoglycémiant ou d'une insuline avec Kayshild pourrait augmenter le risque de chute du taux de sucre dans le sang (hypoglycémie). Veuillez consulter la rubrique 4, qui décrit les signes annonciateurs d'un faible taux de sucre dans le sang. Votre médecin peut vous demander de tester votre taux de sucre dans le sang. Ce contrôle aidera votre médecin à décider si votre dose de sulfamide hypoglycémiant ou d'insuline doit être modifiée pour réduire le risque de chute du taux de sucre dans le sang.

- **Maladie de l'œil liée au diabète (rétinopathie)**

Si vous souffrez d'une maladie de l'œil liée au diabète et que vous utilisez de l'insuline, ce médicament peut entraîner une aggravation de votre problème de vue pouvant nécessiter un traitement. Une amélioration rapide du contrôle du taux de sucre dans le sang peut entraîner une aggravation temporaire des troubles diabétiques au niveau des yeux. Si vous souffrez d'une maladie de l'œil liée au diabète et que vous présentez des problèmes aux yeux pendant que vous prenez ce médicament, parlez-en à votre médecin.

- **Changements soudains de votre vue**

Si vous remarquez une perte de vision soudaine ou une aggravation rapide de la vue pendant le traitement par ce médicament, contactez immédiatement votre médecin pour obtenir des conseils. Cela peut être causé par un effet secondaire très rare appelé neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN) (voir rubrique 4 : « Effets indésirables graves »). Votre médecin pourra vous orienter vers un examen oculaire et vous devrez peut-être arrêter le traitement par ce médicament.

- **Patients présentant un retard de vidange gastrique (gastroparésie)**

Si vous présentez un retard de vidange gastrique (appelé gastroparésie), l'utilisation de Kayshild peut entraîner des effets indésirables gastro-intestinaux graves ou sévères. Consultez votre médecin avant d'utiliser Kayshild.

### **Enfants et adolescents**

La sécurité et l'efficacité de Kayshild chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été étudiées et l'utilisation de Kayshild n'est pas recommandée dans cette population.

### **Autres médicaments et Kayshild**

Informez votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Prévenez en particulier votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous utilisez des médicaments contenant l'une des substances suivantes :

- Warfarine ou autres médicaments semblables pris par voie orale et visant à réduire la formation de caillots sanguins (anticoagulants par voie orale). Lorsque vous commencez le traitement, par ex. par warfarine ou des médicaments similaires, des analyses de sang fréquentes pour déterminer la capacité de votre sang à coaguler peuvent être nécessaires.

### **Grossesse et allaitement**

Ce médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, car ses effets sur le fœtus ne sont pas connus. Il est donc recommandé d'utiliser une contraception pendant l'utilisation de ce médicament. Si vous souhaitez être enceinte, vous devez arrêter d'utiliser ce médicament au moins deux mois à l'avance. Si vous débutez une grossesse ou êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse pendant que vous utilisez ce médicament, informez-en immédiatement votre médecin, car votre traitement devra être arrêté.

N'utilisez pas ce médicament si vous allaitez, car le passage de ce médicament dans le lait maternel n'est pas établi.

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Il est peu probable que Kayshild affecte votre capacité à conduire et à utiliser des machines. Certains patients peuvent ressentir des vertiges lorsqu'ils prennent Kayshild, principalement au cours des 4 premiers mois de traitement (voir rubrique 4). Si vous ressentez des vertiges, soyez particulièrement attentif pendant la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Si vous avez besoin de plus d'informations, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

### *Personnes atteintes de diabète de type 2*

Si vous utilisez ce médicament en association avec un sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline, un faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) peut survenir et réduire votre capacité de concentration. Évitez de conduire ou d'utiliser des machines si vous ressentez des signes quelconques de chute du taux de sucre dans le sang. Voir rubrique 2, « Avertissements et précautions » pour plus d'informations sur le risque accru de chute du taux de sucre dans le sang et la rubrique 4 pour connaître les signes annonciateurs d'un faible taux de sucre dans le sang. Veuillez consulter votre médecin pour plus d'informations.

### **Kayshild contient du sodium**

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

### **3. Comment utiliser Kayshild ?**

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

#### **Quelle quantité prendre ?**

La dose recommandée est de 2,4 mg une fois par semaine.

Votre traitement commencera à une faible dose, qui sera progressivement augmentée sur une période de 16 semaines de traitement.

- Lorsque vous commencez à utiliser Kayshild, la dose de départ est de 0,25 mg une fois par semaine.
- Votre médecin vous donnera des instructions pour augmenter progressivement votre dose toutes les 4 semaines jusqu'à ce que vous atteigniez la dose recommandée de 2,4 mg une fois par semaine.
- Une fois que vous atteignez la dose recommandée de 2,4 mg, n'augmentez pas davantage cette dose.
- Si vous vous sentez très gêné(e) par des nausées ou des vomissements, discutez avec votre médecin du report de l'augmentation de la dose ou de la diminution à la dose précédente jusqu'à l'amélioration des symptômes.

De manière générale, vous devrez suivre le tableau ci-dessous.

Augmentation de la dose	Dose hebdomadaire
Semaines 1 à 4	0,25 mg
Semaines 5 à 8	0,5 mg
Semaines 9 à 12	1 mg
Semaines 13 à 16	1,7 mg
À partir de la semaine 17	2,4 mg

Votre médecin évaluera votre traitement de manière régulière.

#### **Comment Kayshild est-il administré ?**

Kayshild doit être administré par injection sous la peau (injection sous-cutanée). Ne l'injectez pas directement dans une veine ou dans un muscle.

- Les meilleurs endroits pour réaliser l'injection sont le devant du haut du bras, la cuisse ou le ventre.
- Avant d'utiliser le stylo pour la première fois, votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère vous montrera comment l'utiliser.

Les instructions détaillées sur la manière d'utiliser le stylo figurent au verso de cette notice.

#### **Personnes atteintes de diabète de type 2**

Informez votre médecin si vous avez un diabète de type 2. Votre médecin peut ajuster la dose de vos médicaments contre le diabète pour éviter un faible taux de sucre sanguin.

#### **Quand utiliser Kayshild ?**

- Vous devez utiliser ce médicament une fois par semaine, le même jour chaque semaine si possible.
- Vous pouvez faire vous-même l'injection quel que soit le moment de la journée – au cours ou en dehors des repas.

Si nécessaire, vous pouvez changer le jour de votre injection hebdomadaire de ce médicament, à condition que votre dernière injection ait eu lieu au moins 3 jours auparavant. Après la sélection d'un nouveau jour d'administration, poursuivez l'injection une fois par semaine.

### **Si vous avez utilisé plus de Kayshild que vous n'auriez dû**

Prévenez immédiatement votre médecin. Vous pourriez présenter des effets secondaires tels que des nausées, des vomissements ou de la diarrhée, ce qui peut entraîner une déshydratation (perte de liquides).

### **Si vous oubliez d'utiliser Kayshild**

Si vous avez oublié d'injecter une dose et que :

- 5 jours maximum se sont écoulés depuis la date à laquelle vous auriez dû utiliser Kayshild, injectez la dose dès que vous y pensez. Ensuite, injectez la dose suivante comme d'habitude, le jour prévu.
- plus de 5 jours se sont écoulés depuis la date à laquelle vous auriez dû utiliser Kayshild, ne prenez pas la dose manquée. Ensuite, injectez la dose suivante comme d'habitude, le jour suivant prévu.

N'utilisez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez d'utiliser Kayshild**

N'arrêtez pas d'utiliser ce médicament sans avoir consulté votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

### **Effets indésirables graves**

**Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- Complications de la maladie de l'œil liée au diabète (rétinopathie diabétique). Si vous présentez un diabète, vous devez informer votre médecin si vous constatez des problèmes au niveau des yeux, tels que des modifications de la vue, pendant le traitement avec ce médicament.

**Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- Inflammation du pancréas (pancréatite aiguë). Les signes d'une inflammation du pancréas peuvent comprendre une douleur intense et persistante au niveau de l'estomac, la douleur peut se déplacer dans le dos. Vous devez immédiatement consulter votre médecin si vous ressentez de tels symptômes.

**Rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 1 000)

- Réactions allergiques sévères (réactions anaphylactiques, angioœdème). Vous devez immédiatement solliciter une aide médicale et informer votre médecin sans délai si vous présentez des symptômes tels que difficultés respiratoires, gonflement, sensation d'étourdissement, rythme cardiaque rapide, sueurs, perte de connaissance ou gonflement rapide sous la peau dans des zones comme le visage, la gorge, les bras et les jambes, qui peuvent mettre le pronostic vital en jeu si le gonflement de la gorge bloque les voies respiratoires.

**Très rare** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10 000)

- Une affection médicale de l'œil appelée neuropathie optique ischémique antérieure non artéritique (NOIAN), qui peut entraîner une perte de la vision de l'un de vos yeux sans aucune douleur. Vous devez contacter immédiatement votre médecin si vous remarquez une détérioration soudaine ou progressive de la vue (voir rubrique 2 : Changements soudains de votre vue).

**Fréquence indéterminée** (la fréquence ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

- Occlusion intestinale. Il s'agit d'une forme sévère de constipation accompagnée d'autres symptômes, tels que des maux de ventre, des ballonnements, des vomissements, etc.

### **Autres effets indésirables**

**Très fréquent** (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10)

- maux de tête
- nausées
- vomissement
- diarrhées
- constipation
- douleurs à l'estomac
- sensation de faiblesse ou de fatigue

– ils sont principalement observés pendant l'augmentation de la dose et disparaissent généralement avec le temps.

**Fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10)

- étourdissements
- maux d'estomac ou indigestion
- rots (éructation)
- gaz (flatulences)
- ballonnement de l'estomac
- inflammation de l'estomac (gastrite) – les signes comprennent des douleurs d'estomac, des nausées ou des vomissements
- reflux ou brûlure d'estomac, également appelé « reflux gastro-œsophagien »
- calculs biliaires
- perte des cheveux
- réactions au site d'injection
- modification de la sensation cutanée
- ralentissement de la vidange gastrique
- augmentation des enzymes pancréatiques (telles que la lipase), constatée par des analyses sanguines
- inflammation de l'estomac et de l'intestin (gastroentérite)
- tension artérielle basse.
- changement du goût des aliments ou des boissons
- faible taux de sucre dans le sang (hypoglycémie) chez les patients atteints de diabète de type 2.

Les signes annonciateurs d'un faible taux de sucre dans le sang peuvent apparaître soudainement. Ils peuvent inclure : sueurs froides, pâleur et froideur de la peau, maux de tête, rythme cardiaque rapide, nausées ou sensation de faim excessive, troubles de la vue, somnolence ou faiblesse, nervosité, anxiété ou confusion, difficultés de concentration ou tremblement.

Votre médecin vous expliquera comment traiter un faible taux de sucre dans le sang et ce que vous devez faire si vous remarquez ces signes annonciateurs.

Un faible taux de sucre dans le sang risque de survenir plus fréquemment si vous prenez également un sulfamide hypoglycémiant ou une insuline. Votre médecin pourra réduire la dose de ces médicaments avant que vous ne commenciez à prendre ce médicament.

**Peu fréquent** (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 100)

- rythme cardiaque rapide
- augmentation des enzymes pancréatiques (telles que l'amylase), constatée par des analyses sanguines
- sensation de vertige ou étourdissements en position debout ou assise en raison d'une chute de la tension artérielle.

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Kayshild ?**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du stylo et sur l'emballage extérieur après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

### **Avant ouverture**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler. Maintenir à distance de l'élément de refroidissement.

### **En cours d'utilisation**

- Vous pouvez conserver le stylo pendant 6 semaines à une température ne dépassant pas 30° C ou au réfrigérateur (entre 2° C et 8° C) à distance de l'élément de refroidissement. Ne pas congeler Kayshild et ne pas l'utiliser s'il a été congelé.
- Lorsque vous n'utilisez pas le stylo, conservez le capuchon sur le stylo, à l'abri de la lumière.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution n'est pas limpide et incolore.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Que contient Kayshild ?**

- La substance active est le sémaglutide.

*Kayshild 0,25 mg, solution injectable*

Chaque stylo prérempli contient 1 mg de sémaglutide dans 1,5 ml (0,68 mg/ml).

*Kayshild 0,5 mg, solution injectable*

Chaque stylo prérempli contient 2 mg de sémaglutide dans 3 ml (0,68 mg/ml).

*Kayshild 1 mg, solution injectable*

Chaque stylo prérempli contient 4 mg de sémaglutide dans 3 ml (1,34 mg/ml).

*Kayshild 1,7 mg, solution injectable*

Chaque stylo prérempli contient 6,8 mg de sémaglutide dans 3 ml (2,27 mg/ml).

*Kayshild 2,4 mg, solution injectable*

Chaque stylo prérempli contient 9,6 mg de sémaglutide dans 3 ml (3,2 mg/ml).

- Les autres composants sont le phosphate disodique dihydraté, le propylène glycol, le phénol, l'acide chlorhydrique/hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables. Voir également la rubrique 2 « Kayshild contient du sodium » pour les informations sur le sodium.

### **Présentation de Kayshild et contenu de l'emballage extérieur**

Kayshild est une solution injectable limpide et incolore dans un stylo prérempli.

Chaque stylo prérempli contient quatre (4) doses. Après avoir injecté les 4 doses, un peu de solution pourrait rester dans le stylo malgré une administration correcte. Toute solution restante est insuffisante pour une dose et le stylo doit être éliminé.

Présentation : 1 stylo prérempli et 4 aiguilles NovoFine Plus à usage unique.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

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

### **Fabricant**

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

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

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Une autorisation de mise sur le marché « conditionnelle » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie que des données complémentaires concernant ce médicament devront être déposées. L'Agence européenne du médicament réévaluera toute nouvelle information sur ce médicament au moins chaque année et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

### **Autres sources d'informations**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <https://www.ema.europa.eu>.

## Instructions d'utilisation de Kayshild

Avant de commencer à utiliser votre stylo Kayshild une fois par semaine, **lisez toujours attentivement ces instructions** et discutez avec votre médecin, votre infirmier/ère ou votre pharmacien de la façon d'injecter correctement Kayshild.

Le stylo Kayshild est un stylo doseur qui **contient quatre doses prescrites de Kayshild, correspondant quatre utilisations à intervalle d'une semaine.**

Veuillez utiliser le tableau situé à l'intérieur du couvercle de la boîte pour suivre le nombre d'injections que vous avez effectuées et le nombre de doses restantes dans votre stylo.

Kayshild se présente sous la forme de cinq stylos différents, chacun contenant l'une des doses prescrites de sémaglutide suivantes :

0,25 mg

0,5 mg

1 mg

1,7 mg

2,4 mg

**Commencez toujours par vérifier l'étiquette de votre stylo pour vous assurer qu'elle contient la dose prescrite de Kayshild.**

Votre stylo est conçu pour être utilisé avec des aiguilles de 30G, 31G et 32G à usage unique d'une longueur maximale de 8 mm.

### L'emballage contient :

- Stylo Kayshild
- 4 aiguilles NovoFine Plus
- Notice

## Stylo de Kayshild (exemple)

**Veillez noter :** Votre stylo peut être de taille différente et l'étiquette de votre stylo peut être de couleur différente de l'exemple illustré sur les images. Ces instructions s'appliquent à tous les stylos Kayshild



## Aiguille NovoFine Plus (exemple)

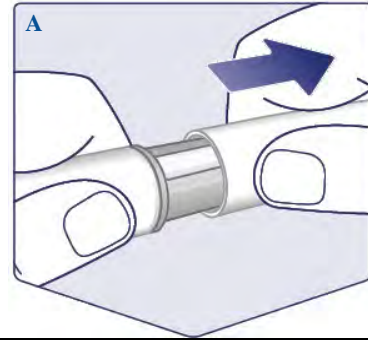


## 1. Préparez votre stylo avec une aiguille neuve

**Vérifiez le nom et la dose de votre stylo pour vous assurer qu'il contient la dose prescrite de Kayshild.**

**Retirez le capuchon du stylo.**

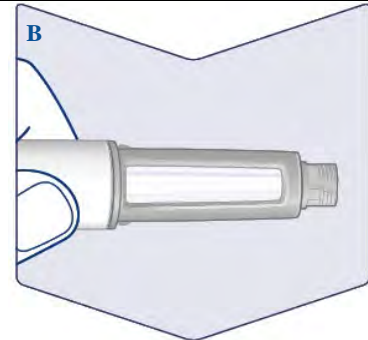
(Voir la figure A).



**Vérifiez que la solution présente dans votre stylo est limpide et incolore.**

Regardez à travers la fenêtre du stylo. Si la solution Kayshild paraît trouble ou colorée, n'utilisez pas le stylo.

(Voir la figure B).

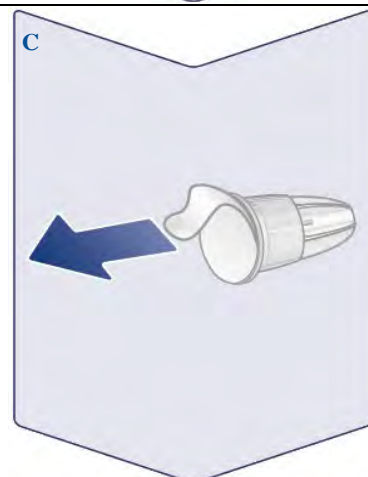


**Utilisez toujours une aiguille neuve lors de chaque injection.**

**Prenez une aiguille** lorsque vous êtes prêt(e) à faire votre injection. Vérifiez que la languette en papier et le capuchon externe de l'aiguille ne sont pas endommagés. Si vous constatez des dommages, cela pourrait affecter la stérilité. Jetez-la et utilisez une aiguille neuve.

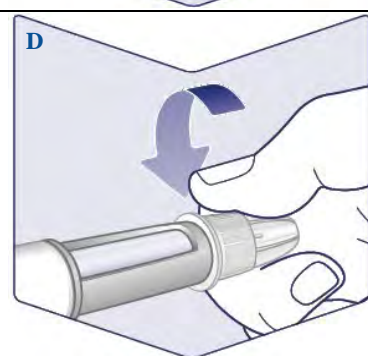
**Retirez la languette en papier.**

(Voir la figure C).



**Insérez l'aiguille, de manière bien droite, sur le stylo. Tournez jusqu'à ce qu'elle soit solidement fixée.**

(Voir la figure D).



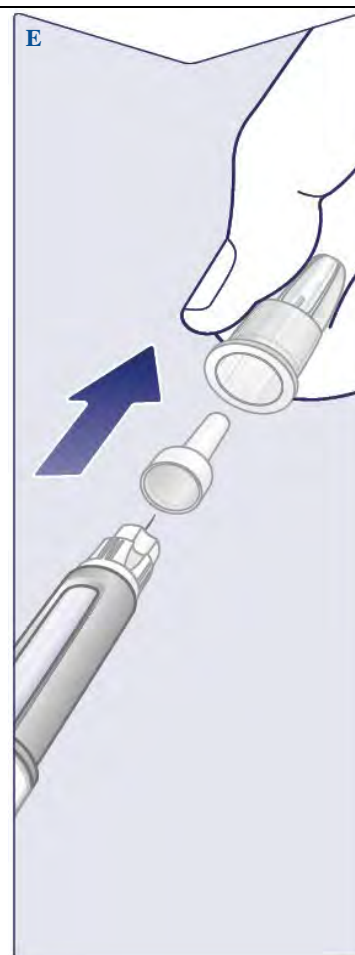
**L'aiguille est protégée par deux capuchons. Vous devez retirer les deux capuchons.** Si vous oubliez de retirer les deux capuchons, vous ne pourrez pas vous injecter Kayshild.

**Retirez le capuchon externe de l'aiguille et conservez-le pour plus tard.** Vous en aurez besoin pour retirer l'aiguille du stylo en toute sécurité après l'injection.

**Retirez le capuchon interne de l'aiguille et jetez-le.** Une goutte de Kayshild peut apparaître à la pointe de l'aiguille. Cela est normal, mais vous devez tout de même vérifier l'écoulement de Kayshild si vous utilisez un nouveau stylo pour la première fois. Voir la section « **Vérification de l'écoulement avec chaque stylo neuf** ».

N'utilisez jamais une aiguille pliée ou endommagée. Pour plus d'informations sur la manipulation des aiguilles, voir la section « **À propos de vos aiguilles** » sous ces instructions.

(Voir la figure E).



#### **Vérification de l'écoulement avec chaque stylo neuf**

Si votre stylo Kayshild est déjà en cours d'utilisation, passez à l'étape « **2. Choisissez votre dose** ».

Vérifiez l'écoulement de Kayshild avant **la première injection avec chaque stylo neuf.**

Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que vous voyiez le symbole de vérification de l'écoulement (■ ■ ▲).

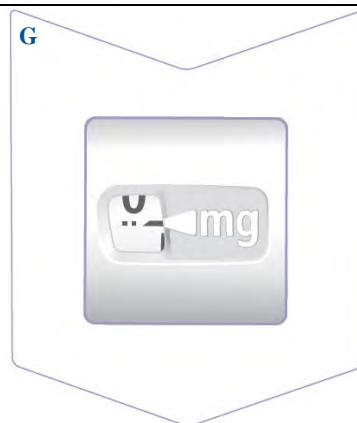
(Voir la figure F).



Assurez-vous que le symbole de vérification de l'écoulement est aligné avec l'indicateur de dose.

(Voir la figure G).

G



### Vérification de l'écoulement

- Maintenez le stylo avec l'aiguille pointée vers le haut.

**Maintenez le bouton de dose enfoncé** jusqu'à ce que le compteur de dose revienne à **0**.

Le **0** doit s'aligner sur l'indicateur de dose.

Une goutte de Kayshild devrait apparaître à la pointe de l'aiguille. Cette goutte indique que votre stylo est prêt à l'emploi.

Si aucune goutte n'apparaît, vérifiez à nouveau l'écoulement. **Cela ne doit être fait que deux fois.**

Si une goutte n'apparaît toujours pas, **changez l'aiguille et vérifiez à nouveau l'écoulement.**

**N'utilisez pas le stylo** si une goutte de Kayshild n'apparaît toujours pas.

(Voir la figure H).

H



## 2. Choisissez votre dose

Tournez le sélecteur de dose jusqu'à ce que le **compteur de doses s'arrête**, et qu'il **indique la dose prescrite**.

(Voir la figure I).



La ligne en pointillés (I) sur le compteur de dose vous guidera vers votre dose.

Le sélecteur de dose émet des clics différents lorsque vous le tournez dans un sens ou dans l'autre, ou lorsque vous dépassez votre dose. Vous entendrez un « clic » chaque fois que vous tournerez le sélecteur de dose. Ne réglez pas la dose en comptant le nombre de clics que vous entendez.

(Voir la Figure J).

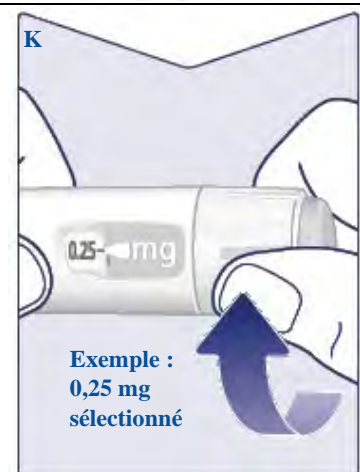


**Lorsque votre dose prescrite est alignée sur le curseur de dose, vous avez sélectionné votre dose.** Dans cette image, la

dose **0,25 mg** est présentée à titre d'exemple.

Si le compteur de dose s'arrête avant que vous n'atteigniez la dose prescrite, voir la section « **Avez-vous assez de Kayshild ?** » sous ces instructions.

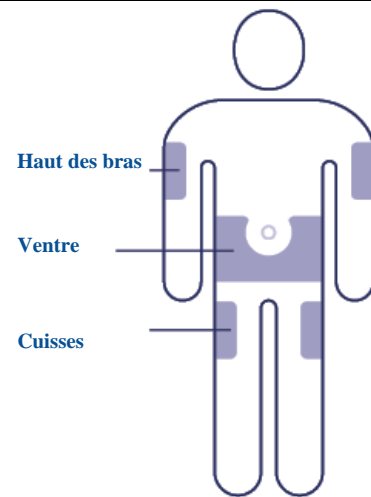
(Voir la Figure K).



### Choisissez votre site d'injection

Choisissez le haut des bras, le haut des jambes ou le ventre (à une distance de 5 cm de votre nombril).

Vous pouvez injecter dans la même zone du corps chaque semaine, mais assurez-vous que le point d'injection ne soit pas celui utilisé pour l'injection précédente.

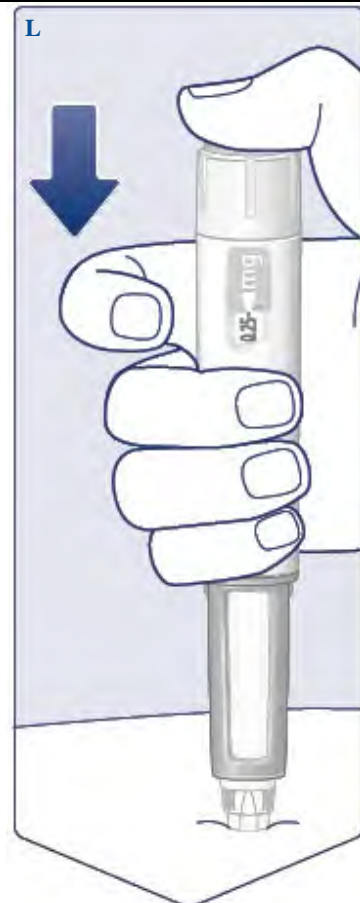


### 3. Injectez votre dose

#### Insérez l'aiguille dans votre peau.

Assurez-vous que vous pouvez voir le compteur de dose. Ne le recouvrez pas avec vos doigts. Cela pourrait interrompre l'injection.

(Voir la figure L).



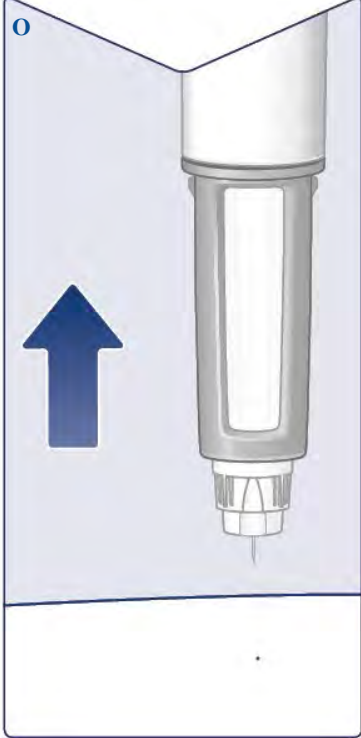
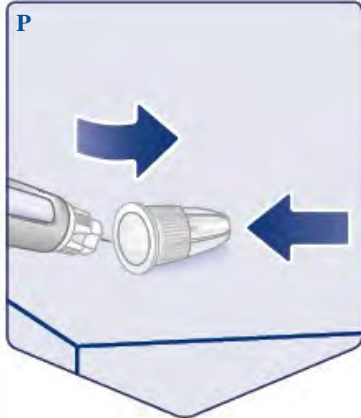
Maintenez le bouton de dose enfoncé jusqu'à ce que le compteur de dose affiche **0**.

(Voir la figure M).

Continuez à appuyer sur le bouton de dose avec l'aiguille insérée dans votre peau et comptez lentement jusqu'à 6. Le **0** doit s'aligner avec l'indicateur de dose. Vous pouvez entendre ou sentir un clic lorsque le compteur de dose revient à **0**.

(Voir la figure N).



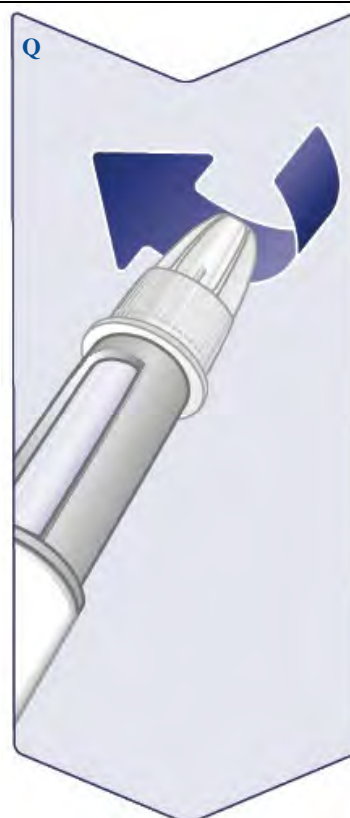
	<p>N</p> <p><b>Comptez lentement 1-2-3-4-5-6</b></p>
<p><b>Retirez l'aiguille de votre peau.</b> Si l'aiguille est retirée plus tôt, un jet de Kayshild pourrait s'écouler de la pointe de l'aiguille et la dose complète ne sera pas administrée. Si du sang apparaît au niveau du site d'injection, appuyez légèrement sur la zone pour arrêter le saignement.</p> <p>Vous pourrez éventuellement voir une goutte de Kayshild à la pointe de l'aiguille après l'injection. C'est un phénomène normal et cela n'a aucune influence sur votre dose.</p> <p>(Voir Figure O).</p>	<p>O</p> 
<p><b>4. Après votre injection</b></p> <p><b>Placez l'extrémité de l'aiguille à l'intérieur du capuchon externe de l'aiguille,</b> sur une surface plane, sans toucher l'aiguille ni le capuchon externe de l'aiguille.</p> <p><b>Quand l'aiguille est recouverte,</b> emboîtez complètement et avec précaution le capuchon externe de l'aiguille.</p> <p>(Voir la figure P).</p>	<p>P</p> 

**Dévissez l'aiguille** et jetez-la soigneusement selon les instructions de votre médecin, de votre infirmier/ère, de votre pharmacien ou des autorités locales.

**N'essayez jamais de remettre le capuchon interne de l'aiguille sur l'aiguille.** Vous pourriez vous blesser avec l'aiguille.

**Veillez à toujours jeter l'aiguille immédiatement après chaque injection** pour éviter toute contamination, infection, obstruction des aiguilles et dosage incorrect. **Ne conservez jamais votre stylo avec l'aiguille fixée à celui-ci.**

(Voir la figure Q).




**Remettez le capuchon sur** votre stylo après chaque utilisation pour protéger Kayshild de la lumière.

(Voir la figure R).



Lorsque le stylo est vide, jetez-le sans aiguille, selon les instructions de votre médecin, de votre infirmier/ère, de votre pharmacien ou des autorités locales.

Le capuchon du stylo et l'emballage vide peuvent être jetés dans les ordures ménagères.

<p><b>À propos de vos aiguilles</b></p> <p><b>Comment détecter qu'une aiguille est bouchée ou endommagée</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Si <b>0</b> n'apparaît pas sur le compteur de doses alors que vous appuyez en continu sur le bouton de dose, vous avez probablement utilisé une aiguille bouchée ou endommagée.</li> <li>• Dans ce cas, vous n'avez <b>pas</b> reçu de Kayshild du tout – même si le compteur de dose a bougé par rapport à la dose sélectionnée au départ.</li> </ul> <p><b>Comment manipuler une aiguille bouchée</b> Changez l'aiguille comme indiqué dans « <b>1. Préparez votre stylo avec une aiguille neuve</b> » et passez à l'étape « <b>2. Choisissez votre dose</b> ».</p>	
<p><b>Entretien de votre stylo</b></p> <p>Entretenez votre stylo avec soin. Toute manipulation brutale ou mauvaise utilisation peut entraîner une dose incorrecte. Si cela se produit, Kayshild n'aura peut-être pas l'effet escompté.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Consultez le verso de cette notice pour lire les conditions de conservation de votre stylo.</li> <li>• <b>N'injectez pas Kayshild s'il a été exposé à la lumière directe du soleil.</b></li> <li>• <b>N'exposez pas Kayshild au gel et n'injectez jamais de Kayshild qui a été congelé.</b> Jetez le stylo.</li> <li>• <b>Ne laissez pas tomber votre stylo</b> et ne le heurtez pas contre des surfaces dures.</li> <li>• <b>N'essayez pas de reemplir votre stylo.</b> Une fois qu'il est vide, il doit être jeté.</li> <li>• <b>N'essayez pas de réparer votre stylo</b> ou de le démonter.</li> <li>• <b>N'exposez pas votre stylo à la poussière, à la saleté ou à un liquide.</b></li> <li>• <b>Ne lavez pas votre stylo, ne le trempez pas et ne le graissez pas.</b> Il peut être nettoyé avec un détergent doux sur un chiffon humide.</li> </ul>	
<p><b>Avez-vous assez de Kayshild ?</b></p> <p><b>Si le compteur de dose s'arrête avant que vous n'atteigniez votre dose prescrite, cela signifie qu'il ne reste pas assez de Kayshild pour une dose complète. Jetez le stylo et utilisez un nouveau stylo Kayshild.</b></p>	
<p><b>⚠ Informations importantes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Injectez une dose de Kayshild une fois par semaine.</b> Si vous n'utilisez pas votre Kayshild conformément à la prescription, il se peut que vous n'obteniez pas l'effet escompté de ce médicament.</li> <li>• Si vous utilisez plus d'un type de médicament injectable, il est très important de <b>vérifier le nom et la dose</b> de l'étiquette de votre stylo <b>avant utilisation.</b></li> <li>• <b>N'utilisez jamais ce stylo sans aide si vous êtes malvoyant et que ne pouvez pas suivre ces instructions.</b> Faites appel à une personne ayant une bonne vue et qui a été formée à l'utilisation du stylo Kayshild.</li> <li>• Tenez toujours le stylo et les aiguilles <b>hors de la vue et de la portée d'autres personnes, en particulier des enfants.</b></li> </ul>	

- **Ne partagez jamais** votre stylo ou vos aiguilles avec d'autres personnes.
- **Les aiguilles sont à usage unique.** Ne **réutilisez jamais vos aiguilles**, car cela pourrait entraîner le blocage des aiguilles, une contamination, une infection et un dosage imprécis.
- Le personnel soignant **doit être très attentif lors de la manipulation d'aiguilles usagées** afin de prévenir les piqûres d'aiguilles et une infection.

**ANNEXE IV**  
**CONCLUSIONS RELATIVES A LA DELIVRANCE DE L'AUTORISATION**  
**CONDITIONNELLE DE MISE SUR LE MARCHE PRESENTEES PAR L'AGENCE**  
**EUROPEENNE DES MEDICAMENTS**

## **Conclusions présentées par l'Agence européenne des médicaments relatives à :**

- **Autorisation conditionnelle de mise sur le marché**

Après examen de la demande, le CHMP estime que le rapport bénéfice/risque est favorable pour une recommandation de délivrance de l'autorisation conditionnelle de mise sur le marché, comme expliqué plus en détail dans le rapport européen public d'évaluation.