

**PRILOG I.**  
**SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

Kayshild 0,25 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
Kayshild 0,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
Kayshild 1 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
Kayshild 1,7 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
Kayshild 2,4 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

### Kayshild 0,25 mg otopina za injekciju

Jedna napunjena brizgalica sadrži 1 mg semaglutida\* u 1,5 ml otopine. Jedan ml otopine sadrži 0,68 mg semaglutida\*. Jedna napunjena brizgalica sadrži 4 doze od 0,25 mg.

### Kayshild 0,5 mg otopina za injekciju

Jedna napunjena brizgalica sadrži 2 mg semaglutida\* u 3 ml otopine. Jedan ml otopine sadrži 0,68 mg semaglutida\*. Jedna napunjena brizgalica sadrži 4 doze od 0,5 mg.

### Kayshild 1 mg otopina za injekciju

Jedna napunjena brizgalica sadrži 4 mg semaglutida\* u 3 ml otopine. Jedan ml otopine sadrži 1,34 mg semaglutida\*. Jedna napunjena brizgalica sadrži 4 doze od 1 mg.

### Kayshild 1,7 mg otopina za injekciju

Jedna napunjena brizgalica sadrži 6,8 mg semaglutida\* u 3 ml otopine. Jedan ml otopine sadrži 2,27 mg semaglutida\*. Jedna napunjena brizgalica sadrži 4 doze od 1,7 mg.

### Kayshild 2,4 mg otopina za injekciju

Jedna napunjena brizgalica sadrži 9,6 mg semaglutida\* u 3 ml otopine. Jedan ml otopine sadrži 3,2 mg semaglutida\*. Jedna napunjena brizgalica sadrži 4 doze od 2,4 mg.

\*Analog ljudskog glukagonu sličnog peptida-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) proizveden tehnologijom rekombinantne DNA u stanicama *Saccharomyces cerevisiae*.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju (injekcija) [FlexTouch]

Bistra i bezbojna izotonična otopina; pH = 7,4

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

Kayshild je indiciran u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom za liječenje odraslih s necirotičnim steatohepatitisom povezanim s metaboličkom disfunkcijom (engl. *metabolic dysfunction-associated steatohepatitis*, MASH) s umjerenom do uznapređovalom fibrozom jetre (stadij fibroze F2 do F3).

### 4.2 Doziranje i način primjene

#### Doziranje

Doza održavanja semaglutida od 2,4 mg jedanput na tjedan dostiže se tako da se započne s dozom od 0,25 mg. Kako bi se smanjila vjerojatnost pojave gastrointestinalnih simptoma, dozu treba postupno povećavati tijekom 16-tjednog razdoblja do doze održavanja od 2,4 mg jedanput na tjedan (vidjeti tablicu 1). U slučaju značajnih gastrointestinalnih simptoma, potrebno je razmotriti odgodu postupnog povećavanja doze ili smanjenje na prethodnu dozu dok se simptomi ne poboljšaju. Kada se simptomi poboljšaju, potrebno je pokušati ponovno povećati dozu.

**Tablica 1. Raspored postupnog povećavanja doze**

Postupno povećavanje doze	Tjedna doza
Od 1. do 4. tjedna	0,25 mg
Od 5. do 8. tjedna	0,5 mg
Od 9. do 12. tjedna	1 mg
Od 13. do 16. tjedna	1,7 mg
<b>Doza održavanja</b>	<b>2,4 mg</b>

Ne preporučuju se tjedne doze veće od 2,4 mg.

#### *Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2*

Pri uvođenju liječenja semaglutidom, u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 potrebno je razmotriti smanjenje doze istodobno primjenjivanog inzulina ili inzulinskih sekretagoga (kao što je sulfonilureja) kako bi se smanjio rizik od hipoglikemije, vidjeti dio 4.4.

#### *Propuštena doza*

Ako se propusti doza, potrebno ju je primijeniti što prije i u roku od 5 dana nakon propuštene doze. Ako je prošlo više od 5 dana, propuštenu dozu potrebno je preskočiti, a sljedeću je dozu potrebno primijeniti na dan sljedeće planirane redovite doze. U svakom slučaju, bolesnici potom mogu nastaviti s redovitim rasporedom doziranja jedanput na tjedan. Ako se propusti više doza, kod ponovnog uvođenja liječenja potrebno je razmotriti smanjenje početne doze.

#### Posebne populacije

##### *Starije osobe*

Nije potrebno prilagođavanje doze prema dobi. Terapijsko iskustvo u bolesnika u dobi  $\geq 75$  godina je ograničeno.

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Iskustvo s primjenom semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega je ograničeno. Ne preporučuje se primjena semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), uključujući bolesnike sa završnim stadijem bubrežne bolesti (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

### *Oštećenje funkcije jetre*

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s blagim (Child-Pugh stadij A) ili umjerenim (Child-Pugh stadij B) oštećenjem funkcije jetre. Iskustvo s primjenom semaglutida u bolesnika s teškim (Child-Pugh stadij C) oštećenjem funkcije jetre je ograničeno. Ne preporučuje se uvođenje semaglutida u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre, a u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre ga je potrebno primjenjivati s oprezom (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). U bolesnika s bolešću MASH i očuvanom funkcijom jetre sigurnosni profil je dobro utvrđen (vidjeti dio 4.8). Postoji ograničeno iskustvo u bolesnika s bolešću MASH i stadijem F4c (Child-Pugh stadij A), no sigurnosni rezultati su slični kao u ispitivanjima u bolesnika s očuvanom funkcijom jetre. Nema iskustva u bolesnika s bolešću MASH i umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kayshild u djece i adolescenata mlađih od 18 godina još nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

Supkutana primjena.

Kayshild se primjenjuje jedanput na tjedan u bilo koje doba dana, s obrokom ili bez.

Primjenjuje se supkutanom injekcijom u abdomen, bedro ili nadlakticu. Mjesto injiciranja može se mijenjati. Ne smije se primjenjivati intravenski ili intramuskularno.

Dan tjedne primjene može se po potrebi promijeniti sve dok je razmak između dvije doze najmanje 3 dana (> 72 sata). Nakon odabira novog dana za doziranje potrebno je nastaviti s doziranjem jedanput na tjedan.

Bolesnike treba uputiti da prije primjene lijeka pažljivo pročitaju upute za uporabu navedene u uputi o lijeku.

Za daljnje informacije prije primjene vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

### Aspiracija povezana s općom anestezijom ili dubokom sedacijom

U bolesnika liječenih agonistima GLP-1 receptora koji su podvrgnuti općoj anesteziji ili dubokoj sedaciji zabilježeni su slučajevi plućne aspiracije. Stoga bi prije provođenja postupaka pod općom anestezijom ili dubokom sedacijom trebalo razmotriti povećan rizik od rezidualnog želučanog sadržaja zbog odgođenog pražnjenja želuca (vidjeti dio 4.8.).

### Učinci na probavni sustav i dehidracija

Primjena agonista GLP-1 receptora može biti povezana s gastrointestinalnim nuspojavama. To treba uzeti u obzir pri liječenju bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega, jer mučnina, povraćanje i proljev mogu uzrokovati dehidraciju, što u rijetkim slučajevima može dovesti do pogoršanja funkcije bubrega

(vidjeti dio 4.8). Bolesnike liječene semaglutidom potrebno je upozoriti na mogući rizik od dehidracije zbog gastrointestinalnih nuspojava i na to da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli gubitak tekućine.

### Akutni pankreatitis

Kod primjene agonista GLP-1 receptora primijećen je akutni pankreatitis (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba obavijestiti o karakterističnim simptomima akutnog pankreatitisa. Ako se sumnja na pankreatitis, treba prekinuti primjenu semaglutida, a ako se pankreatitis potvrdi, liječenje semaglutidom ne smije se ponovno započeti. Nužan je oprez u bolesnika koji u anamnezi imaju pankreatitis.

Ako nema drugih znakova i simptoma akutnog pankreatitisa, samo povišene vrijednosti enzima gušterače ne upućuju na akutni pankreatitis.

### Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2

Semaglutid se ne smije primjenjivati kao zamjena za inzulin u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2. Semaglutid se ne smije primjenjivati u kombinaciji s drugim agonistima GLP-1 receptora jer to nije ispitano, a povećani rizik od nuspojava povezanih s predoziranje smatra se vjerojatnim.

### Hipoglikemija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

Poznato je da inzulin i sulfonilureja uzrokuju hipoglikemiju. U bolesnika liječenih semaglutidom u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom moguć je povećani rizik od hipoglikemije. Rizik od hipoglikemije može se smanjiti smanjenjem doze sulfonilureje ili inzulina kod uvođenja liječenja agonistom GLP-1 receptora. Dodavanje lijeka Kayshild u terapiju bolesnika liječenih inzulinom nije ispitano.

### Dijabetička retinopatija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2

U bolesnika s dijabetičkom retinopatijom liječenih semaglutidom zabilježen je povećani rizik od razvoja komplikacija dijabetičke retinopatije (vidjeti dio 4.8). Naglo poboljšanje regulacije glukoze povezano je s privremenim pogoršanjem dijabetičke retinopatije, ali drugi mehanizmi ne mogu se isključiti. Bolesnike s dijabetičkom retinopatijom koji primjenjuju semaglutid potrebno je pažljivo nadzirati i liječiti u skladu s kliničkim smjernicama.

Nema iskustava s primjenom lijeka Kayshild u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 s nekontroliranom ili potencijalno nestabilnom dijabetičkom retinopatijom. U tih se bolesnika ne preporučuje liječenje lijekom Kayshild.

### Nearteritična prednja ishemijska optička neuropatija (engl. *non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy*, NAION)

Podaci iz epidemioloških ispitivanja upućuju na povećan rizik od nearteritične prednje ishemijske optičke neuropatije (NAION) tijekom liječenja semaglutidom. Nema utvrđenog vremenskog razdoblja u kojem se NAION može razviti nakon početka liječenja. U slučaju iznenadnog gubitka vida potreban je oftalmološki pregled, a liječenje semaglutidom potrebno je prekinuti ako se potvrdi NAION (vidjeti dio 4.8).

### Bolesnici s gastroparezom

U bolesnika s gastroparezom liječenih semaglutidom mogu se javiti ozbiljniji ili teži gastrointestinalni štetni događaji. U tih bolesnika semaglutid je potrebno primjenjivati s oprezom, a u slučaju teške gastropareze primjena semaglutida se ne preporučuje (vidjeti dio 4.8).

### Neispitivane populacije

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kayshild nisu ispitivane u bolesnika:

- sa šećernom bolešću tipa 1,
- s teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti dio 4.2),

- s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre i bolešću MASH (vidjeti dio 4.2),
- s kongestivnim srčanim zatajenjem stupnja IV prema klasifikaciji NYHA (engl. *New York Heart Association*).

Ne preporučuje se primjena u ovih bolesnika.

Postoji ograničeno iskustvo s lijekom Kayshild u bolesnika:

- u dobi od 75 godina ili više (vidjeti dio 4.2),
- s umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti dio 4.2),
- s upalnom bolešću crijeva,
- s bolešću MASH i indeksom tjelesne mase (ITM) < 25 kg/m<sup>2</sup> (ili ITM < 23 kg/m<sup>2</sup> za azijsku populaciju).

Potreban je oprez u takvih bolesnika.

### Sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Semaglutid odgađa pražnjenje želuca i može potencijalno utjecati na apsorpciju istodobno primijenjenih peroralnih lijekova. Međutim, nije zabilježen klinički značajan učinak na brzinu pražnjenja želuca uz semaglutid 2,4 mg, vjerojatno zbog razvoja podnošljivosti. Potreban je oprez pri primjeni semaglutida u bolesnika koji uzimaju peroralne lijekove koji zahtijevaju brzu gastrointestinalnu apsorpciju.

### Varfarin i drugi kumarinski derivati

Semaglutid nije promijenio ukupnu izloženost ili C<sub>max</sub> R-varfarina i S-varfarina nakon primjene jedne doze varfarina (25 mg) i nije bilo klinički značajnog utjecaja na farmakodinamičke učinke varfarina na temelju mjerenja međunarodnog normaliziranog omjera (engl. *International Normalised Ratio*, INR). Međutim, prijavljeni su slučajevi smanjenog INR-a pri istodobnoj primjeni acenokumarola i semaglutida. Nakon uvođenja liječenja semaglutidom u bolesnika na varfarinu ili drugim kumarinskim derivatima, preporučuje se često praćenje INR-a.

### Paracetamol

Semaglutid odgađa pražnjenje želuca, što je ispitano farmakokinetikom paracetamola tijekom testa sa standardiziranim obrokom. Nakon istodobne primjene semaglutida 1 mg, AUC<sub>0-60min</sub> paracetamola smanjio se za 27 %, a C<sub>max</sub> za 23 %. Nije bilo utjecaja na ukupnu izloženost paracetamolu (AUC<sub>0-5h</sub>). Nije zabilježen klinički značajan učinak semaglutida na paracetamol. Nije potrebno prilagođavanje doze paracetamola kad se primjenjuje sa semaglutidom.

### Oralni kontraceptivi

Ne očekuje se da će semaglutid smanjiti učinkovitost oralnih kontraceptiva. Nije promijenio ukupnu izloženost etinilestradiolu i levonorgestrelu u klinički značajnoj mjeri pri istodobnoj primjeni kombiniranog oralnog kontraceptiva (0,03 mg etinilestradiola/0,15 mg levonorgestrela) i semaglutida. Nije bilo utjecaja na izloženost etinilestradiolu; izloženost levonorgestrelu povećana je za 20 % u stanju dinamičke ravnoteže. Nije bilo utjecaja na C<sub>max</sub> za bilo koju od tih sastavnica.

### Atorvastatin

Semaglutid nije promijenio ukupnu izloženost atorvastatinu nakon primjene jedne doze atorvastatina (40 mg). C<sub>max</sub> atorvastatina smanjio se za 38 %. Procijenjeno je da to nije klinički značajno.

## Digoksin

Semaglutid nije promijenio ukupnu izloženost ili  $C_{max}$  digoksina nakon primjene jedne doze digoksina (0,5 mg).

## Metformin

Semaglutid nije promijenio ukupnu izloženost ili  $C_{max}$  metformina nakon primjene doze od 500 mg dvaput dnevno tijekom 3,5 dana.

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi

Ženama reproduktivne dobi preporučuje se korištenje kontracepcije tijekom liječenja semaglutidom (vidjeti dio 4.5).

### Trudnoća

Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Postoje ograničeni podaci o primjeni semaglutida u trudnica. Stoga se semaglutid ne smije primjenjivati tijekom trudnoće. Ako bolesnica planira trudnoću ili ako zatrudni, liječenje semaglutidom treba prekinuti. Liječenje semaglutidom treba prekinuti najmanje 2 mjeseca prije planirane trudnoće zbog dugog poluvijeka (vidjeti dio 5.2).

### Dojenje

U štakora u laktaciji semaglutid se izlučivao u mlijeko. Ne može se isključiti rizik za dojeno dijete. Semaglutid se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

### Plodnost

Učinak semaglutida na plodnost u ljudi nije poznat. Semaglutid nije utjecao na plodnost mužjaka u štakora. U ženki štakora zabilježeno je povećanje duljine estrusa i malo smanjenje broja ovulacija pri dozama povezanim s gubitkom tjelesne težine majke (vidjeti dio 5.3).

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

Semaglutid ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, može se pojaviti omaglica, uglavnom tijekom razdoblja postupnog povećavanja doze (vidjeti dio 4.8). Treba pažljivo voziti ili raditi sa strojevima ako dođe do omaglice.

### Bolesnici sa šećernom bolešću tipa 2

Kada se semaglutid primjenjuje u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, bolesnike treba savjetovati da poduzmu mjere opreza kako bi izbjegli hipoglikemiju tijekom vožnje i rada sa strojevima (vidjeti dio 4.4).

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave tijekom liječenja semaglutidom bolesti MASH u kliničkom ispitivanju faze 3a (ESSENCE, vidjeti dio 5.1) bili su gastrointestinalni poremećaji uključujući mučninu (36,1%), proljev (26,8%), konstipaciju (22,1%) i povraćanje (18,5%) te umor (vidjeti dio „Opis odabranih nuspojava”).

## Tablični prikaz nuspojava

U tablici 2 navedene su nuspojave utvrđene kod primjene semaglutida. Prikazane su najviše učestalosti ako je uočena razlika u prijavljivanju između kliničkog ispitivanja faze 3 za bolest MASH (ESSENCE, vidjeti dio 5.1), ispitivanja faze 3a za kontrolu tjelesne težine (STEP 1-4) i prijava nakon stavljanja lijeka u promet.

Nuspojave su navedene prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i učestalosti. Učestalost je definirana kao: vrlo često ( $\geq 1/10$ ); često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ); manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ); rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ); vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

**Tablica 2 Nuspojave**

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji imunološkog sustava				Anafilaktička reakcija		
Poremećaji metabolizma i prehrane		Hipoglikemija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 <sup>a</sup>				
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja <sup>a,b</sup>	Omaglica <sup>b</sup> Disestezija <sup>a,c</sup> Disgeuzija <sup>b,c</sup>				
Poremećaji oka		Dijabetička retinopatija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 <sup>a</sup>			Nearteri-tična prednja ishemijska optička neuropatija (NAION) <sup>a,d</sup>	
Srčani poremećaji		Hipotenzija	Ortostatska hipotenzija Povećana srčana frekvencija <sup>a,c</sup>			
Poremećaji probavnog sustava	Povraćanje <sup>a,b</sup> Proljeva <sup>a,b</sup> Konstipacija <sup>a,b</sup> Mučnina <sup>a,b</sup> Bol u abdomenu <sup>b,c</sup>	Gastritis <sup>b,c</sup> Gastroezofagealna refluksna bolest <sup>b</sup> Dispepsija <sup>b</sup> Eruktacija <sup>b</sup> Flatulencija <sup>b</sup> Distenzija abdomena <sup>b</sup> Odgodeno pražnjenje želuca Gastroenteritis Povišena lipaza <sup>c</sup>	Akutni pankreatitis <sup>a</sup> Povišena amilaza <sup>c</sup>			Opstrukcija crijeva <sup>c,d,e</sup>

MedDRA klasifikacija organskih sustava	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji jetre i žuči		Kolelitijaza <sup>a</sup>				
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		Gubitak kose <sup>a</sup>		Angioedem		
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Umor <sup>b,c</sup>	Reakcije na mjestu injiciranja <sup>c</sup>				

a) vidjeti opis odabranih nuspojava u nastavku

b) uglavnom primijećeno u razdoblju postupnog povećavanja doze

c) grupni preporučeni pojmovi

d) prijave nakon stavljanja u promet drugih lijekova koji sadrže semaglutid

e) grupni pojam koji pokriva preporučene pojmove: opstrukcija crijeva, ileus, opstrukcija tankog crijeva

#### Opis odabranih nuspojava

##### *Gastrointestinalne nuspojave*

Događaji su najčešće prijavljivani tijekom povećavanja doze. U ispitivanju ESSENCE, mučnina se pojavila u 36,1 % bolesnika koji su liječeni semaglutidom (12,4 % za placebo), proljev u 26,8 % (12,2 % za placebo), a povraćanje u 18,5 % (5,6 % za placebo). Većina događaja bila je blage do umjerene težine i kratkog trajanja. Konstipacija se pojavila u 22,1 % bolesnika liječenih semaglutidom (7,8 % za placebo) i bila je blage do umjerene težine i duljeg trajanja.

U ispitivanju ESSENCE, gastrointestinalni događaji doveli su do trajnog prekida liječenja u 1,6 % bolesnika koji su liječeni semaglutidom.

U ispitivanjima kontrole tjelesne težine, faze 3a, sa semaglutidom u dozi od 2,4 mg, tijekom razdoblja ispitivanja od 68 tjedana, mučnina se pojavila u 43,9 % bolesnika koji su liječeni semaglutidom (16,1 % za placebo), proljev u 29,7 % (15,9 % za placebo), a povraćanje u 24,5 % (6,3 % za placebo). Većina događaja bila je blage do umjerene težine i kratkog trajanja. Konstipacija se pojavila u 24,2 % bolesnika liječenih semaglutidom (11,1 % za placebo) i bila je blage do umjerene težine i duljeg trajanja. U bolesnika liječenih semaglutidom, medijan trajanja mučnine bio je 8 dana, povraćanja 2 dana, proljeva 3 dana i konstipacije 47 dana.

Prema podacima iz ispitivanja kontrole tjelesne težine, faze 3a, sa semaglutidom u dozi od 2,4 mg, bolesnici s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (eGFR  $\geq$  30 do  $<$  60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) mogu imati više gastrointestinalnih učinaka kada se liječe semaglutidom.

U bolesnika s gastroparezom mogu se javiti ozbiljnije ili teže gastrointestinalne nuspojave tijekom liječenja semaglutidom.

##### *Akutni pankreatitis*

Učestalost akutnog pankreatitisa prijavljenog u ispitivanju ESSENCE bila je 0,4 % za semaglutid i 0,5 % za placebo.

Učestalost neovisno potvrđenih slučajeva akutnog pankreatitisa prijavljenih u kliničkim ispitivanjima kontrole tjelesne težine, faze 3a, sa semaglutidom 2,4 mg bila je 0,2 % uz semaglutid i  $<$  0,1 % uz placebo. U ispitivanju kardiovaskularnih ishoda SELECT, učestalost neovisno potvrđenih slučajeva akutnog pankreatitisa bila je 0,2 % uz semaglutid i 0,3 % uz placebo.

#### *Akutna bolest žučnih kamenaca / kolelitijaza*

U ispitivanju ESSENCE, kolelitijaza je prijavljena u 1,4 % bolesnika liječenih semaglutidom i u 0,8 % bolesnika liječenih placebom.

U ispitivanjima kontrole tjelesne težine, faze 3a, sa semaglutidom 2,4 mg, kolelitijaza je prijavljena u 1,6 % i dovela je do kolecistitisa u 0,6 % bolesnika liječenih semaglutidom. Kolelitijaza je prijavljena u 1,1 %, a kolecistitis u 0,3 % bolesnika liječenih placebom.

#### *Glavobolja*

U ispitivanju ESSENCE, glavobolja je prijavljena u 8 % bolesnika liječenih semaglutidom i u 6,3 % bolesnika liječenih placebom.

U ispitivanjima kontrole tjelesne težine, faze 3a, sa semaglutidom 2,4 mg, glavobolja je prijavljena u 12,8 % bolesnika liječenih semaglutidom i u 8,7 % bolesnika liječenih placebom.

#### *Gubitak kose*

U ispitivanju ESSENCE, gubitak kose prijavljen je u 1,6 % bolesnika liječenih semaglutidom i u 0,5 % bolesnika liječenih placebom.

U ispitivanjima kontrole tjelesne težine, faze 3a, sa semaglutidom 2,4 mg, gubitak kose prijavljen je u 2,5 % bolesnika liječenih semaglutidom i u 1 % bolesnika liječenih placebom. Događaji su uglavnom bili blage težine i većina se bolesnika oporavila tijekom nastavka liječenja. Gubitak kose prijavljen je češće u bolesnika s većim smanjenjem tjelesne težine ( $\geq 20$  %).

#### *Povećana srčana frekvencija*

U ispitivanju ESSENCE, u bolesnika liječenih semaglutidom zabilježeno je prosječno povećanje za 2 otkucaja u minuti (engl. *beats per minute*, bpm) u 72. tjednu u odnosu na početnu srednju vrijednost od 75 bpm. Udio bolesnika s maksimalnim povećanjem od početne vrijednosti  $\geq 10$  bpm u bilo kojem trenutku tijekom razdoblja liječenja bio je 43,3 % u skupini koja je primala semaglutid 2,4 mg naspram 50,4 % u skupini koja je primala placebo.

U ispitivanjima kontrole tjelesne težine, faze 3a, sa semaglutidom u dozi od 2,4 mg zabilježeno je prosječno povećanje za 3 bpm u odnosu na početnu srednju vrijednost od 72 bpm u bolesnika liječenih semaglutidom. Udjeli ispitanika s povećanjem broja otkucaja  $\geq 10$  bpm u odnosu na početnu vrijednost zabilježenim u bilo kojem trenutku tijekom razdoblja liječenja bili su 67 % u skupini koja je primala semaglutid naspram 50,1 % u skupini koja je primala placebo.

#### *Imunogenost*

Sukladno mogućim imunogenim svojstvima lijekova koji sadrže proteine ili peptide, u bolesnika se tijekom liječenja semaglutidom mogu razviti protutijela na semaglutid. U ispitivanju ESSENCE, udio bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela na semaglutid u bilo kojem trenutku nakon početka ispitivanja bio je nizak (0,4 %).

U ispitivanjima kontrole tjelesne težine, faze 3a, sa semaglutidom 2,4 mg, udio bolesnika koji su bili pozitivni na protutijela na semaglutid u bilo kojem trenutku nakon početka ispitivanja bio je nizak (2,9 %) i ni u jednog bolesnika nisu se razvila neutralizacijska protutijela na semaglutid ni protutijela na semaglutid s neutralizacijskim učinkom na endogeni GLP-1 na kraju ispitivanja. Tijekom liječenja, visoke koncentracije semaglutida mogle su smanjiti osjetljivost testova, stoga se ne može isključiti rizik od lažno negativnih rezultata. Međutim, u ispitanika koji su bili pozitivni na protutijela u bilo kojem trenutku tijekom i nakon liječenja, prisutnost protutijela bila je prolazna i bez vidljivog utjecaja na djelotvornost i sigurnost.

#### *Disestezija*

U ispitivanju ESSENCE, događaji povezani s kliničkom slikom promijenjenog osjeta kože poput parestezije, hiperestezije, boli na koži, osjetljive kože, disestezije i osjećaja pečenja kože prijavljeni su u 2,9 % bolesnika liječenih semaglutidom i u 1,5 % bolesnika liječenih placebom.

U ispitivanjima kontrole tjelesne težine, faze 3a, sa semaglutidom u dozi od 2,4 mg, događaji povezani s kliničkom slikom promijenjenog osjeta kože prijavljeni su u 2,1 % bolesnika liječenih semaglutidom u dozi od 2,4 mg i 1,2 % bolesnika liječenih placebom.

U oba klinička razvojna programa događaji su bili blage do umjerene težine, a većina bolesnika se oporavila uz nastavak liječenja.

### *Hipoglikemija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2*

U ispitivanju ESSENCE, klinički značajna hipoglikemija (< 3,0 mmol/l) zabilježena je u 6,1 % ispitanika liječenih semaglutidom (0,068 događaja/bolesnik-godina) u usporedbi s 5 % ispitanika liječenih placebom (0,12 događaja/bolesnik-godina). Teška hipoglikemija (kod koje je za oporavak potrebna pomoć druge osobe) prijavljena je u 2,2 % bolesnika liječenih semaglutidom (0,015 događaja/bolesnik-godina) te u 0,5% bolesnika liječenih placebom (0,003 događaja/bolesnik-godina). U ispitivanju faze 3a u odraslih osoba s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilošću i šećernom bolešću tipa 2 (STEP 2), klinički značajna hipoglikemija zabilježena je u 6,2 % ispitanika liječenih semaglutidom (0,1 događaja/bolesnik-godina) u usporedbi s 2,5 % ispitanika liječenih placebom (0,03 događaja/bolesnik-godina). Hipoglikemija u ispitanika liječenih semaglutidom opažena je i uz istodobnu primjenu i bez istodobne primjene sulfonilureje. Jedna epizoda (0,2 % ispitanika, 0,002 događaja/bolesnik-godina) prijavljena je kao teška u ispitanika koji istodobno nije liječen sulfonilurejom. Rizik od hipoglikemije bio je povećan kad se semaglutid primjenjivao sa sulfonilurejom.

### *Dijabetička retinopatija u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2*

U dvogodišnjem kliničkom ispitivanju u 3297 bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 s visokim kardiovaskularnim rizikom, dugotrajnom šećernom bolešću i loše kontroliranom glukozom u krvi, ispitivao se semaglutid 0,5 mg i 1 mg naspram placeba. U ovom ispitivanju potvrđene komplikacije dijabetičke retinopatije pojavile su se u više bolesnika liječenih semaglutidom (3 %) u usporedbi s placebom (1,8 %). To je zabilježeno u bolesnika liječenih inzulinom s poznatom dijabetičkom retinopatijom. Razlika u liječenju javila se rano i zadržala se tijekom cijelog ispitivanja.

U ispitivanju ESSENCE, poremećaje mrežnice prijavilo je 3,1 % bolesnika liječenih semaglutidom i 4,1 % bolesnika liječenih placebom. Malo je bolesnika prijavilo dijabetičku retinopatiju (1,1 %, odnosno 1,4 %).

U ispitivanju faze 3a kod odraslih osoba s prekomjernom težinom ili pretilošću i šećernom bolešću tipa 2 (STEP 2) poremećaje mrežnice prijavilo je 6,9 % bolesnika liječenih semaglutidom 2,4 mg, 6,2 % bolesnika liječenih semaglutidom 1 mg i 4,2 % bolesnika liječenih placebom. Većina događaja prijavljena je kao dijabetička retinopatija (4 %, 2,7 % i 2,7 %) i neproliferativna retinopatija (0,7 %, 0 % i 0 %).

### *Neararterična prednja ishemijska optička neuropatija (NAION)*

Rezultati nekoliko velikih epidemioloških ispitivanja ukazuju na to da je izloženost semaglutidu u odraslih osoba sa šećernom bolešću tipa 2 povezana s približno dvostrukim povećanjem relativnog rizika od razvoja NAION-a, što odgovara približno jednom dodatnom slučaju na 10 000 osoba-godina liječenja.

### Pedijatrijska populacija

Semaglutid nije ispitivan u djece i adolescenata mlađih od 18 godina s bolešću MASH.

U kliničkom ispitivanju provedenom u adolescenata u dobi od 12 do manje od 18 godina s pretilošću ili prekomjernom tjelesnom težinom, s najmanje jednim komorbiditetom povezanim s tjelesnom težinom, 133 bolesnika bila su izložena semaglutidu. Ispitivanje je trajalo 68 tjedana.

Sveukupno, učestalost, tip i težina nuspojava u adolescenata usporedivi su s onima uočenim u odrasloj populaciji. Kolelitijaza je prijavljena u 3,8 % bolesnika liječenih semaglutidom i u 0 % bolesnika liječenih placebom.

Nisu uočeni učinci na rast ili pubertetski razvoj nakon 68 tjedana liječenja.

### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave: [navedenog u Dodatku V.](#)

## 4.9 Predoziranje

Predožiranje semaglutidom može biti povezano s gastrointestinalnim poremećajima koji mogu dovesti do dehidracije. U slučaju predožiranja treba utvrditi ima li bolesnik kliničkih znakova te započeti odgovarajuće potporno liječenje.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za liječenje šećerne bolesti, analozi glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1), ATK oznaka: A10BJ06

#### Mehanizam djelovanja

Semaglutid je analog GLP-1 s podudarnošću sekvence od 94 % s ljudskim GLP-1. Semaglutid djeluje kao agonist GLP-1 receptora koji se selektivno veže i aktivira GLP-1 receptor, ciljno mjesto nativnog GLP-1. GLP-1 receptori široko su rasprostranjeni po cijelom tijelu (npr. gušterača, bubrezi, mozak, srce, krvožilni sustav, imunostani i pluća), no nisu otkriveni na stanicama jetre.

Mehanizam djelovanja specifičan za jetru je multifaktorski i smatra se da je posredovan poboljšanjem metaboličkih čimbenika, uključujući gubitak tjelesne težine, poboljšanje metabolizma glukoze i lipida te smanjenje upale. Semaglutid utječe na genske puteve upale i fibroze, posljedično pozitivno mijenjajući proteomski uzorak pojedinca s bolešću MASH. Osim toga, semaglutid smanjuje taloženje masnoća u jetri.

Semaglutid snižava tjelesnu težinu smanjenjem apetita i time smanjenjem unosa energije. Osim toga, semaglutid smanjuje želju za masnom hranom.

Nadalje, semaglutid snižava razinu glukoze u krvi, na način ovisan o glukozi, poticanjem lučenja inzulina i snižavanjem lučenja glukagona kada je razina glukoze u krvi visoka. Mehanizam snižavanja glukoze u krvi također uključuje i blago odgođeno pražnjenje želuca u ranoj postprandijalnoj fazi. Tijekom hipoglikemije semaglutid smanjuje lučenje inzulina, ali ne remeti lučenje glukagona.

Semaglutid ima povoljan učinak na razinu lipida u krvi i dovodi do nižeg sistoličkog krvnog tlaka i smanjenja upale. Nadalje, ispitivanja na životinjama pokazala su da semaglutid ublažava razvoj ateroskleroze i ima protuupalno djelovanje u kardiovaskularnom sustavu.

#### Farmakodinamički učinci

##### *Aktivnost bolesti MASH*

Semaglutid poboljšava sastavnice aktivnosti bolesti MASH smanjenjem steatoze, upale i baloniranja procijenjenog histologijom. Osim toga, semaglutid smanjuje steatozu jetre procijenjenu tranzijentnom elastografijom (engl. *transient elastography*, TE) pomoću kontroliranog parametra atenuacije (engl. *controlled attenuation parameter*, CAP) i MRI-PDFF-a (engl. *magnetic resonance imaging proton density fat fraction*).

Također su primijećena poboljšanja u razinama alanin transaminaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST).

##### *Fibroza jetre*

Semaglutid smanjuje krutost jetre procijenjenu TE-om i snižuje rezultat testa uznapredovale fibroze jetre (engl. *Enhanced Liver Fibrosis*, ELF) i razine biomarkera pro-peptida kolagena tipa III (Pro-C3).

##### *Lipidi natašte*

Semaglutid je u usporedbi s placebom smanjio koncentraciju triglicerida natašte za 17 % i poboljšao koncentraciju HDL-kolesterola za 4,7 %.

### *Glukoza i osjetljivost na inzulin*

U bolesnika s bolešću MASH i šećernom bolešću tipa 2 semaglutid je smanjio HbA1c za -1,1 % u usporedbi s placebom (0 %).

U bolesnika s bolešću MASH bez šećerne bolesti tipa 2 procijenjeno smanjenje u homeostatskom modelu procjene inzulinske rezistencije (HOMA-IR) bilo je veće sa semaglutidom (-32,5 %) nego s placebom (-0,5 %).

### *Lučenje inzulina i glukagona ovisno o glukozi*

Semaglutid snižava visoke koncentracije glukoze u krvi potičući lučenje inzulina i smanjujući lučenje glukagona na način ovisan o glukozi. Kod semaglutida, brzina izlučivanja inzulina u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2 bila je usporediva s onom u zdravih ispitanika.

Tijekom inducirane hipoglikemije semaglutid, u usporedbi s placebom, nije promijenio kontraregulatorne odgovore povećanog glukagona i nije narušio smanjenje C-peptida u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

### Klinička djelotvornost i sigurnost

Djelotvornost i sigurnost semaglutida procijenjene su u jednom ispitivanju faze 3 (ESSENCE) u odraslih bolesnika s bolešću MASH i F2 ili F3.

ESSENCE je randomizirano, multicentrično, dvostruko slijepo ispitivanje s paralelnim skupinama u trajanju od 240 tjedana. Početna ili nedavna biopsija jetre u uključenih bolesnika pokazivala je klinički značajnu steatozu jetre povezanu s metaboličkom disfunkcijom (engl. *metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease*, MASLD), definiranu kao MASH s F2 ili F3 i rezultatom aktivnosti nealkoholne masne bolesti jetre (NAS)  $\geq 4$ , s 1 ili više bodova za steatozu, lobularnu upalu i baloniranje hepatocita. Određivanje djelotvornosti temeljilo se na učinku semaglutida na rješavanje steatohepatitisa (definiranog kao NAS od 0-1 za upalu, 0 za baloniranje i bilo koja vrijednost za steatozu (prema NASH CRN-u)) bez pogoršanja fibroze jetre (fibroza se ocjenjuje na NASH CRN ljestvici fibroze od 0 do 4) i na poboljšanju fibroze jetre za barem jedan stupanj (definirano kao poboljšanje od  $\geq 1$  stupnja na NASH CRN ljestvici fibroze) bez pogoršanja steatohepatitisa (definirano kao izostanak povećanja NAS rezultata za baloniranje, upalu ili steatozu u odnosu na početnu vrijednost), na biopsijama jetre prikupljenim nakon 72 tjedna.

Ukupno 800 bolesnika randomiziranih na semaglutid (534 bolesnika) ili placebo (266 bolesnika) u omjeru 2 prema 1 uključeno je u interim analizu u 72. tjednu. Među njima je u 31,3 % bolest na početku procijenjena kao MASH i F2, a u 68,8 % kao MASH i F3. Srednja dob bila je 56 godina, a 25,3 % ispitanika bilo je starije od 65 godina. 57,1 % bile su žene. Srednji ITM bio je 34,6 kg/m<sup>2</sup>; 6,6 % imalo je ITM < 25; 72,8 % imalo je ITM  $\geq 30$ ; a 55,9 % imalo je šećernu bolest tipa 2. Početna vrijednost krutosti jetre procijenjena tranzijentnom elastografijom (TE) (geometrijska srednja vrijednost) bila je 11,5 kPa, rezultata ELF-a (medijan) 9,9, FIB-4 (medijan) 1,6, ALT-a (geometrijska srednja vrijednost) 56,8 jedinica/l i AST-a (geometrijska srednja vrijednost) 46,6 jedinica/l.

U 72. tjednu, semaglutid je bio superiorniji od placeba u induciranju povlačenja steatohepatitisa bez pogoršanja fibroze jetre, u induciranju poboljšanja fibroze jetre bez pogoršanja steatohepatitisa, kao i u povlačenju steatohepatitisa s poboljšanjem fibroze jetre (vidjeti tablicu 3). Liječenje semaglutidom također je rezultiralo većim i održivijim gubitkom tjelesne težine te poboljšanjem u rezultatima neinvazivnih testova jetre u usporedbi s placebom u 72. tjednu (vidjeti tablicu 3).

Djelotvornost je opažena bez obzira na dob, spol, rasu, etničku pripadnost, kao i početni stadij fibroze, funkciju jetre, ITM, prisutnost šećerne bolesti tipa 2 i razinu bubrežne funkcije.

**Tablica 3 ESSENCE: Rezultati u 72. tjednu**

	<b>semaglutid 2,4 mg</b>	<b>placebo</b>
Potpuni skup podataka za analizu (N)	534	266
<b>Povlačenje steatohepatitisa bez pogoršanja fibroze jetre<sup>1</sup></b>		
Udio (%) ispitanika koji su odgovorili na liječenje <sup>2</sup>	62,9	34,3
Razlika (%-tna točka) u odnosu na placebo <sup>3</sup> [95 % CI]	28,6 [21,1; 36,2]*	-
<b>Poboljšanje fibroze jetre bez pogoršanja steatohepatitisa<sup>4</sup></b>		
Udio (%) ispitanika koji su odgovorili na liječenje <sup>2</sup>	36,8	22,4
Razlika (%-tna točka) u odnosu na placebo <sup>3</sup> [95 % CI]	14,4 [7,5; 21,3]*	-
<b>Povlačenje steatohepatitisa i poboljšanje fibroze jetre<sup>5</sup></b>		
Udio (%) ispitanika koji su odgovorili na liječenje <sup>2</sup>	32,7	16,1
Razlika (%-tna točka) u odnosu na placebo <sup>3</sup> [95 % CI]	16,5 [10,2; 22,8]*	-
<b>Tjelesna težina</b>		
Početna vrijednost (kg)	95,4	97,6
Promjena (%) od početne vrijednosti <sup>6</sup>	-10,5	-2,0
Razlika (%-tna točka) u odnosu na placebo <sup>6</sup> [95 % CI]	-8,5 [-9,5; -7,4]*	-
<b>Krutost jetre procijenjena TE-om</b>		
Broj bolesnika na početku <sup>7</sup>	417	216
Početna vrijednost (kPa) <sup>8</sup>	11,5	11,6
Promjena (%) od početne vrijednosti <sup>6</sup>	-31,1	-13,5
Relativna razlika (%) u odnosu na placebo <sup>6</sup> [95 % CI]	-20,4 [-25,9; -14,4]	-
<b>Rezultat ELF-a</b>		
Početna vrijednost	10,0	10,0
Promjena od početne vrijednosti <sup>6</sup>	-0,57	0,01
Razlika u odnosu na placebo <sup>6</sup> [95 % CI]	-0,57 [-0,68; -0,47]	-
<b>ALT</b>		
Početna vrijednost (jedinice/l) <sup>8</sup>	57,1	56,4
Promjena (%) od početne vrijednosti <sup>6</sup>	-52,1	-22,2
Relativna razlika (%) u odnosu na placebo <sup>6</sup> [95 % CI]	-38,5 [-43,4; -33,1]	-
<b>AST</b>		
Početna vrijednost (jedinice/l) <sup>8</sup>	46,9	45,9
Promjena (%) od početne vrijednosti <sup>6</sup>	-44,9	-17,1
Relativna razlika (%) u odnosu na placebo <sup>6</sup> [95 % CI]	-33,5 [-37,9; -28,9]	-

ALT: alanin transaminaza, AST: aspartat aminotransferaza, ELF: test uznapredovale fibroze jetre, TE: tranzijentna elastografija

\* p < 0,0001 (neprilagođena dvostrana) za superiornost.

<sup>1</sup>Povlačenje steatohepatitisa definirano je kao rezultat aktivnosti (NAS) nealkoholne masne bolesti jetre (NAFLD) od 0 – 1 za upalu, 0 za baloniranje i bilo koja vrijednost za steatozu (prema Mreži kliničkih istraživanja nealkoholnog steatohepatitisa (NASH CRN)). Fibroza se ocjenjuje na NASH CRN ljestvici fibroze od 0 do 4.

<sup>2</sup>Podaci koji su nedostajali su imputirani višestrukom imputacijom (engl. *multiple imputation*, MI) na temelju bezuvjetne reference.

<sup>3</sup>Procijenjeno Cochran-Mantel-Haenszelovim testom stratificiranim prema početnom statusu šećerne bolesti i početnom statusu fibroze.

<sup>4</sup>Poboljšanje fibroze definira se kao poboljšanje  $\geq 1$  stupnja na NASH CRN ljestvici fibroze. Odsutnost pogoršanja steatohepatitisa definirana je kao odsutnost povećanja NAS rezultata za baloniranje, upalu ili steatozu u odnosu na početnu vrijednost.

<sup>5</sup>Povlačenje steatohepatitisa definirano je kao NAS od 0 – 1 za upalu, 0 za baloniranje i bilo koja vrijednost za steatozu (prema NASH CRN ljestvici). Poboljšanje fibroze definirano je kao poboljšanje od  $\geq 1$  stupnja na NASH CRN ljestvici fibroze.

<sup>6</sup>Procijenjeno korištenjem ANCOVA modela korištenjem višestruke imputacije na temelju bezuvjetne reference.

<sup>7</sup>Bolesnici iz centara s dostupnom opremom

<sup>8</sup>Geometrijska srednja vrijednost

### *Kardiovaskularna sigurnost*

Na temelju rezultata randomiziranog, dvostruko slijepog, placebom kontroliranog ispitivanja vođenog događajem SELECT koje je uključivalo 17 604 bolesnika s utvrđenom kardiovaskularnom bolešću i indeksom tjelesne mase (ITM)  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup>, nema naznaka štetnih kardiovaskularnih sigurnosnih pitanja s omjerom hazarda 0,80, [0,72; 0,90] [95 % CI], za velike kardiovaskularne štetne događaje (engl. *major adverse cardiovascular events*, MACE) definirane kao kompozitna mjera ishoda koja se sastoji od smrti uzrokovane kardiovaskularnim događajem (uključujući neutvrđeni uzrok smrti), infarkta miokarda bez smrtnog ishoda ili moždanog udara bez smrtnog ishoda. Svaka sastavnica pridonijela je smanjenju MACE događaja.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Kayshild u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju bolesti MASH (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

### Uvjetno odobrenje

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

U usporedbi s nativnim GLP-1 semaglutid ima produljeni poluvijek od približno 1 tjedna, što ga čini prikladnim za supkutanu primjenu jedanput na tjedan. Glavni je mehanizam prolongacije vezanje na albumin, što rezultira smanjenim bubrežnim klirensom i zaštitom od metaboličke razgradnje. Osim toga, semaglutid je stabiliziran i zaštićen od razgradnje enzimom DPP-4.

### Apsorpcija

Prosječna koncentracija semaglutida u stanju dinamičke ravnoteže nakon supkutane primjene doze održavanja bila je približno 80 nmol/l u bolesnika s bolešću MASH i F2 ili F3 na temelju podataka iz ispitivanja faze 3a, gdje je 90 % bolesnika imalo prosječne koncentracije između 52 nmol/l i 122 nmol/l. Izloženost semaglutidu u stanju dinamičke ravnoteže povećavala se proporcionalno s dozama od 0,25 mg do 2,4 mg jedanput na tjedan. Izloženost u stanju dinamičke ravnoteže bila je stabilna u vremenu, što je procijenjeno do 72. tjedna. Slična izloženost postignuta je supkutanom primjenom semaglutida u abdomen, bedro ili nadlakticu. Apsolutna bioraspoloživost supkutanog semaglutida bila je 89 %.

### Distribucija

Srednja vrijednost volumena distribucije semaglutida nakon supkutane primjene u bolesnika s bolešću MASH i F2 ili F3 bila je približno 13,7 l. Semaglutid se u velikoj mjeri veže za albumin u plazmi (> 99 %).

## Biotransformacija

Prije izlučivanja semaglutid se u velikoj mjeri metabolizira proteolitičkom razgradnjom peptidne veze i sekvencijalnom beta oksidacijom bočnog lanca masnih kiselina. Enzim neutralna endopeptidaza (engl. *neutral endopeptidase*, NEP) identificiran je kao jedan od aktivnih metaboličkih enzima.

## Eliminacija

Primarni putevi izlučivanja tvari povezanih sa semaglutidom su putem urina i stolice. Približno 3 % apsorbirane doze izlučuje se kao nepromijenjeni semaglutid putem urina.

U bolesnika sa bolešću MASH i F2 ili F3 klirens semaglutida bio je približno 0,05 l/h. Uz poluvijek eliminacije od približno 1 tjedna, semaglutid će biti prisutan u krvotoku približno 7 tjedana nakon posljednje doze od 2,4 mg.

## Posebne populacije

### *Starije osobe*

Dob nije imala nikakav učinak na farmakokinetiku semaglutida na temelju podataka iz ispitivanja faze 2 i faze 3 koja su uključivala bolesnike u dobi od 18 do 80 godina.

### *Spol, rasa i etničko porijeklo*

Spol (494 žene, 326 muškaraca), rasa (bijelci i drugi (641 bolesnik), azijati (179 bolesnika)) i etničko porijeklo (hispano ili latino (137 bolesnika), nehispano ili nelatino skupine (683 bolesnika)) nisu imali nikakav učinak na farmakokinetiku semaglutida na temelju podataka iz ispitivanja faze 2 i faze 3.

### *Tjelesna težina*

Tjelesna težina imala je učinak na izloženost semaglutidu. Veća tjelesna težina bila je povezana s nižom izloženosti; razlika od 20 % u tjelesnoj težini između pojedinaca rezultirat će razlikom u izloženosti od približno 19 %. Tjedna doza semaglutida od 2,4 mg osigurala je odgovarajuću sistemsku izloženost za raspon tjelesne težine od 42,7 – 206 kg.

### *Oštećenje funkcije bubrega*

Oštećenje funkcije bubrega nije utjecalo na farmakokinetiku semaglutida na klinički značajan način. To je pokazala jedna doza od 0,5 mg semaglutida za bolesnike s različitim stupnjevima oštećenja funkcije bubrega (blago, umjereno, teško ili bolesnici na dijalizi) u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega. To se također pokazalo i za bolesnike s bolešću MASH i blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega na temelju podataka iz ispitivanja faze 2 i faze 3.

### *Oštećenje funkcije jetre*

Oštećenje funkcije jetre nije imalo nikakav utjecaj na izloženost semaglutidu. Farmakokinetika semaglutida procijenjena je u bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre (blago (Child-Pugh A), umjereno (Child-Pugh B), teško (Child-Pugh C)) u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre u ispitivanju s jednom dozom od 0,5 mg semaglutida.

### *Fibroza jetre*

Stadij fibroze jetre (F1 do F4c) nije imao nikakav učinak na izloženost semaglutidu na temelju podataka iz ispitivanja faze 2 i faze 3.

### *Status šećerne bolesti*

Šećerna bolest tipa 2 nije imala nikakav utjecaj na izloženost semaglutidu na temelju podataka iz ispitivanja faze 2 i faze 3.

### *Imunogenost*

Do razvoja protutijela na semaglutid kod liječenja semaglutidom rijetko je došlo (vidjeti dio 4.8) i čini se da odgovor nije utjecao na farmakokinetiku semaglutida.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost semaglutida u djece i adolescenata s bolešću MASH mladih od 18 godina nisu ispitivane.

Farmakokinetička svojstva semaglutida procijenjena su u kliničkom ispitivanju u adolescentnih bolesnika s pretilošću ili prekomjernom tjelesnom težinom i najmanje jednim komorbiditetom povezanim s tjelesnom težinom u dobi od 12 do < 18 godina (124 bolesnika, tjelesna težina 61,6 – 211,9 kg). Izloženost semaglutidu u adolescenata bila je slična onoj u odraslih s pretilošću ili prekomjernom tjelesnom težinom.

### **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza ili genotoksičnosti.

Nesmrtonosni tumori C-stanica štitnjače opaženi u glodavaca predstavljaju učinak skupine za agoniste receptora GLP-1. U 2-godišnjim ispitivanjima kancerogenosti u štakora i miševa semaglutid je uzrokovao tumore C-stanica štitnjače pri klinički značajnim izloženostima. Nisu zabilježeni nikakvi drugi tumori povezani s liječenjem. Tumori C-stanica u glodavaca uzrokovani su ne-genotoksičnim, specifičnim mehanizmom posredovanim GLP-1 receptorom, na koji su glodavci osobito osjetljivi. Važnost tih nalaza za ljude smatra se malom, ali se ne može u potpunosti isključiti.

Ispitivanja plodnosti u štakora pokazala su da semaglutid nije utjecao na reproduktivno ponašanje ni na plodnost mužjaka. U ženki štakora zabilježeno je produljenje estrusa i malo smanjenje *corpora lutea* (ovulacija) pri dozama povezanim s gubitkom tjelesne težine majke.

U ispitivanjima embrio-fetalnog razvoja u štakora, semaglutid je uzrokovao embriotoksičnost ispod klinički značajnih izloženosti. Semaglutid je uzrokovao značajna smanjenja tjelesne težine ženke i smanjenje preživljenja i rasta embrija. U fetusa su zabilježene velike koštane i visceralne malformacije, uključujući učinke na duge kosti, rebra, kralješke, rep, krvne žile i moždane komore. Mehanističke procjene pokazale su da je embriotoksičnost uključivala receptorom GLP-1 posredovano oštećenje opskrbe hranjivim tvarima za embrio putem žumanjčane vrećice štakora. Zbog različite anatomije i funkcije žumanjčane vrećice među vrstama te zbog nepostojanja eksprimiranja GLP-1 receptora u žumanjčanoj vrećici neljudskih primata, smatra se da je malo vjerojatno da bi taj mehanizam mogao biti značajan za ljude. Međutim, direktan učinak semaglutida na fetus ne može se isključiti.

U ispitivanjima razvojne toksičnosti u kunića i makaki majmuna zabilježen je povećani broj prekida trudnoće i malo povećana incidencija fetalnih abnormalnosti pri klinički značajnim izloženostima. Ti su se rezultati poklopili sa značajnim gubitkom težine majki do 16 %. Nije poznato jesu li ti učinci povezani s manjim unosom hrane u majki kao izravnim GLP-1 učinkom.

Postnatalni rast i razvoj procijenjeni su u makaki majmuna. Mladunčad je bila malo manja pri porodu, ali se oporavila tijekom razdoblja laktacije.

U mladih štakora semaglutid je uzrokovao kasnije seksualno sazrijevanje u mužjaka i ženki. Ta kašnjenja nisu imala učinak na plodnost i reproduktivni kapacitet bilo kojeg spola, kao ni na sposobnost ženki da održe trudnoću.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

natrijev hidrogenfosfat dihidrat  
propilenglikol  
fenol  
kloridna kiselina (za podešavanje pH)  
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

### **6.3 Rok valjanosti**

Prije uporabe: 3 godine.  
Nakon prve uporabe: 6 tjedana. Čuvati na temperaturi ispod 30 °C ili u hladnjaku (2 °C do 8 °C).

### **6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Držati podalje od rashladnog dijela.  
Ne zamrzavati.

Kad brizgalicu ne upotrebljavate, zatvorite je zatvaračem brizgalice radi zaštite od svjetlosti.

Za uvjete čuvanja nakon prve uporabe lijeka, vidjeti dio 6.3.

### **6.5 Vrsta i sadržaj spremnika**

Stakleni uložak od 1,5 ml ili 3 ml (staklo tipa 1) zatvoren s jedne strane gumenim klipom (klorobutil) i s druge strane aluminijskim zatvaračem s umetnutim pokrovom od laminirane gume (bromobutil/poliizopren). Uložak se nalazi u jednokratnoj, napunjenoj brizgalici od polipropilena, poli(oksimetilena), polikarbonata i akrilonitril-butadien-stirena.

Veličina pakiranja od 1 napunjene brizgalice i 4 jednokratne igle NovoFine Plus.

### **6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom**

Kayshild se ne smije koristiti ako ne izgleda bistro i bezbojno.  
Brizgalica se ne smije koristiti ako je bila zamrznuta.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Brizgalica je namijenjena za višekratnu uporabu. Sadrži četiri (4) doze. Nakon ubrizgavanja 4 doze, još uvijek može biti otopine u brizgalici unatoč pravilnoj primjeni. Ostatak otopine nije dovoljan za dozu i te je brizgalicu potrebno baciti.

Bolesnika treba savjetovati da nakon svakog injiciranja iglu za injekciju zbrine sukladno lokalnim propisima, a brizgalicu lijeka Kayshild čuva bez pričvršćene igle za injekciju. To može spriječiti začepljenje igala, onečišćenje, infekciju, istjecanje otopine i neispravno doziranje.

Brizgalica je namijenjena za uporabu od strane samo jedne osobe.

Kayshild se može primjenjivati s jednokratnim iglama promjera 30G, 31G i 32G, duljine do 8 mm.

**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja:

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOG II.**

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

## **A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**

### Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

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

### Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

## **B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**

Lijek se izdaje na recept.

## **C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvi PSUR za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

## **D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

### **• Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

**E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Ispitivanje djelotvornosti lijeka nakon davanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet (PAES): NN9931-4553 (ESSENCE) Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet dostavit će konačne rezultate dvostruko slijepog, randomiziranog, placebo kontroliranog ispitivanja faze III NN9931-4553 (ESSENCE) kako bi potvrdio djelotvornost i sigurnost semaglutida u odraslih s necirotičnim steatohepatitisom povezanim s metaboličkom disfunkcijom (MASH) s umjerenom do uznapredovalom fibrozom jetre (stadij fibroze F2 do F3).	31. prosinca 2029.

**PRILOG III.**  
**OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU**

## **A. OZNAČIVANJE**

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kayshild 0,25 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici semaglutid

**2. NAVODENJE DJELATNE TVARI**

Jedna napunjena brizgalica sadrži 1 mg semaglutida u 1,5 ml (0,68 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol, kloridna kiselina/natrijev hidroksid (za podešavanje pH), voda za injekcije. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

FlexTouch

1 brizgalica i 4 jednokratne igle (1 brizgalica = 4 doze)

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu.  
jedanput tjedno

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjenjujte Kayshild jedanput na tjedan.

Zapišite dan u tjednu koji ste odabrali za davanje injekcije

Moja tjedna doza injicirana je na datume u nastavku

Otvorite ovdje

Podignite ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

Brizgalicu nemojte čuvati s pričvršćenom iglom.  
Lijek smije primjenjivati samo jedna osoba.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.  
Nakon prve primjene brizgalicu čuvati na temperaturi ispod 30 °C ili u hladnjaku. Ne zamrzavati.  
Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.  
Brizgalicu bacite u otpad nakon 6 tjedana od prve primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/26/2019/001

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kayshild 0,25 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

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

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu.  
jedanput tjedno

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

1,5 ml  
(4 doze)

**6. DRUGO**

Novo Nordisk A/S

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kayshild 0,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
semaglutid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna napunjena brizgalica sadrži 2 mg semaglutida u 3 ml (0,68 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol, kloridna kiselina/natrijev hidroksid (za podešavanje pH), voda za injekcije. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

FlexTouch

1 brizgalica i 4 jednokratne igle (1 brizgalica = 4 doze)

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu.  
jedanput tjedno

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjenjujte Kayshild jedanput na tjedan.

Zapišite dan u tjednu koji ste odabrali za davanje injekcije

Moja tjedna doza injicirana je na datume u nastavku

Otvorite ovdje

Podignite ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

Brizgalicu nemojte čuvati s pričvršćenom iglom.  
Lijek smije primjenjivati samo jedna osoba.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.  
Nakon prve primjene brizgalicu čuvati na temperaturi ispod 30 °C ili u hladnjaku. Ne zamrzavati.  
Zatvarač držati na brizgatici radi zaštite od svjetlosti.  
Brizgalicu bacite u otpad nakon 6 tjedana od prve primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/26/2019/002

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kayshild 0,5 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

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

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu.  
jedanput tjedno

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

3 ml  
(4 doze)

**6. DRUGO**

Novo Nordisk A/S

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kayshild 1 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
semaglutid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna napunjena brizgalica sadrži 4 mg semaglutida u 3 ml (1,34 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol, kloridna kiselina/natrijev hidroksid (za podešavanje pH), voda za injekcije. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

FlexTouch

1 brizgalica i 4 jednokratne igle (1 brizgalica = 4 doze)

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu.  
jedanput tjedno

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjenjujte Kayshild jedanput na tjedan.

Zapišite dan u tjednu koji ste odabrali za davanje injekcije

Moja tjedna doza injicirana je na datume u nastavku

Otvorite ovdje

Podignite ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

Brizgalicu nemojte čuvati s pričvršćenom iglom.  
Lijek smije primjenjivati samo jedna osoba.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.  
Nakon prve primjene brizgalicu čuvati na temperaturi ispod 30 °C ili u hladnjaku. Ne zamrzavati.  
Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.  
Brizgalicu bacite u otpad nakon 6 tjedana od prve primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/26/2019/003

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kayshild 1 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Kayshild 1 mg injekcija  
FlexTouch  
semaglutid  
s.c.

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu.  
jedanput tjedno

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

3 ml  
(4 doze)

**6. DRUGO**

Novo Nordisk A/S

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kayshild 1,7 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
semaglutid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna napunjena brizgalica sadrži 6,8 mg semaglutida u 3 ml (2,27 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol, kloridna kiselina/natrijev hidroksid (za podešavanje pH), voda za injekcije. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

FlexTouch

1 brizgalica i 4 jednokratne igle (1 brizgalica = 4 doze)

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu.  
jedanput tjedno

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjenjujte Kayshild jedanput na tjedan.

Zapišite dan u tjednu koji ste odabrali za davanje injekcije

Moja tjedna doza injicirana je na datume u nastavku

Otvorite ovdje

Podignite ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

Brizgalicu nemojte čuvati s pričvršćenom iglom.  
Lijek smije primjenjivati samo jedna osoba.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.  
Nakon prve primjene brizgalicu čuvati na temperaturi ispod 30 °C ili u hladnjaku. Ne zamrzavati.  
Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.  
Brizgalicu bacite u otpad nakon 6 tjedana od prve primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/26/2019/004

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kayshild 1,7 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

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

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu.  
jedanput tjedno

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

3 ml  
(4 doze)

**6. DRUGO**

Novo Nordisk A/S

**PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**

**KUTIJA**

**1. NAZIV LIJEKA**

Kayshild 2,4 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici  
semaglutid

**2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI**

Jedna napunjena brizgalica sadrži 9,6 mg semaglutida u 3 ml (3,2 mg/ml).

**3. POPIS POMOĆNIH TVARI**

Pomoćne tvari: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol, kloridna kiselina/natrijev hidroksid (za podešavanje pH), voda za injekcije. Za više informacija pogledati uputu o lijeku.

**4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ**

otopina za injekciju

FlexTouch

1 brizgalica i 4 jednokratne igle (1 brizgalica = 4 doze)

**5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu.  
jedanput tjedno

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Primjenjujte Kayshild jedanput na tjedan.

Zapišite dan u tjednu koji ste odabrali za davanje injekcije

Moja tjedna doza injicirana je na datume u nastavku

Otvorite ovdje

Podignite ovdje

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

**7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO**

Brizgalicu nemojte čuvati s pričvršćenom iglom.  
Lijek smije primjenjivati samo jedna osoba.

**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

**9. POSEBNE MJERE ČUVANJA**

Čuvati u hladnjaku. Ne zamrzavati.  
Nakon prve primjene brizgalicu čuvati na temperaturi ispod 30 °C ili u hladnjaku. Ne zamrzavati.  
Zatvarač držati na brizgalici radi zaštite od svjetlosti.  
Brizgalicu bacite u otpad nakon 6 tjedana od prve primjene.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI  
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**12. BROJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/26/2019/005

**13. BROJ SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA****15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Kayshild 2,4 mg

**17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD**

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

**18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM**

PC  
SN  
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE  
NALJEPNICA NAPUNJENE BRIZGALICE**

**1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA**

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

**2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA**

Za supkutanu primjenu.  
jedanput tjedno

**3. ROK VALJANOSTI**

EXP

**4. BROJ SERIJE**

Lot

**5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA**

3 ml  
(4 doze)

**6. DRUGO**

Novo Nordisk A/S

## **B. UPUTA O LIJEKU**

## Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

**Kayshild 0,25 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici**  
**Kayshild 0,5 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici**  
**Kayshild 1 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici**  
**Kayshild 1,7 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici**  
**Kayshild 2,4 mg otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici**  
semaglutid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava pogledajte dio 4.

**Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.**

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

**Što se nalazi u ovoj uputi:**

1. Što je Kayshild i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kayshild
3. Kako primjenjivati Kayshild
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Kayshild
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

### **1. Što je Kayshild i za što se koristi**

Kayshild je lijek koji sadrži djelatnu tvar semaglutid. Koristi se u kombinaciji s dijetom i tjelovježbom za liječenje odraslih sa steatohepatitisom povezanim s metaboličkom disfunkcijom (MASH). Koristi se u odraslih s umjerenom do uznapredovalom fibrozom jetre (stvaranje ožiljkastog tkiva u jetri bez ciroze (teški, ireverzibilni ožiljci). MASH je bolest u kojoj se masnoća nakuplja u jetri što može rezultirati upalom, oštećenjem funkcije jetre i stvaranjem ožiljkastog tkiva.

Djelatna tvar lijeka Kayshild, semaglutid, slična je prirodnom hormonu pod nazivom glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1). U jetri smanjuje oštećenje jetre, vjerojatno kao posljedica poboljšanja metaboličkih čimbenika, poput gubitka tjelesne težine, poboljšane razine šećera i lipida u krvi te smanjivanja upale.

### **2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Kayshild**

**Nemojte primjenjivati Kayshild**

- ako ste alergični na semaglutid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

## Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri prije nego primijenite Kayshild.

Primjena lijeka Kayshild se ne preporučuje ako:

- imate šećernu bolest tipa 1,
- imate teško smanjenu funkciju bubrega,
- imate umjereno ili teško smanjenu funkciju jetre i bolest MASH,
- imate teško zatajenje srca,
- imate bolest oka uzrokovanu šećernom bolešću (retinopatija).

Malo je iskustva s lijekom Kayshild u bolesnika:

- od 75 godina i starijih,
- koji imaju umjereno ili teško smanjenu funkciju jetre,
- s upalnom bolešću crijeva,
- koji imaju bolest MASH i indeks tjelesne mase (ITM) manji od 25 kg/m<sup>2</sup> (ili ITM manji od 23 kg/m<sup>2</sup> za azijsku populaciju).

Posavjetujte se s liječnikom ako imate nešto od gore navedenog.

Ako znate da ćete biti podvrgnuti kirurškom zahvatu u kojem ćete biti pod anestezijom (u stanju sna), obavijestite svog liječnika da uzimate lijek Kayshild.

- **Dehidracija**

Tijekom liječenja lijekom Kayshild možete osjetiti mučninu ili povraćati ili imati proljev. Te nuspojave mogu uzrokovati dehidraciju (gubitak tekućine). Važno je piti puno tekućine kako bi se izbjegla dehidracija. To je posebno važno ako imate problema s bubrezima. U slučaju bilo kakvih pitanja ili nedoumica obratite se svom liječniku.

- **Upala gušterače**

Ako osjećate jaku i ustrajnu bol u području trbuha (pogledajte dio 4.) odmah posjetite liječnika jer bi to mogao biti znak upale gušterače (akutnog pankreatitisa).

- **Osobe sa šećernom bolešću tipa 2**

Kayshild se ne smije koristiti kao zamjena za inzulin. Nemojte primjenjivati Kayshild u kombinaciji s drugim lijekovima koji sadrže agoniste receptora GLP-1 (poput liraglutida, dulaglutida, eksenatida ili liksisenatida).

- **Nizak šećer u krvi (hipoglikemija)**

Primjena lijeka Kayshild sa sulfonilurejom ili inzulinom može povećati rizik od pojave niskih razina šećera u krvi (hipoglikemije). Pogledajte dio 4. za znakove upozorenja na niske razine šećera u krvi. Liječnik Vam može reći da provjeravate razine šećera u krvi. To će pomoći Vašem liječniku odlučiti je li potrebno promijeniti dozu sulfonilureje ili inzulina kako bi se smanjio rizik niskog šećera u krvi.

- **Bolest oka uzrokovana šećernom bolešću (retinopatija)**

Ako imate bolest oka uzrokovanu šećernom bolešću i primjenjujete inzulin, ovaj lijek može dovesti do pogoršanja vida, što može zahtijevati liječenje. Naglo poboljšanje regulacije šećera u krvi može dovesti do privremenog pogoršanja bolesti oka uzrokovane šećernom bolešću. Ako imate bolest oka uzrokovanu šećernom bolešću i jave Vam se problemi s očima dok uzimate ovaj lijek, obratite se svom liječniku.

- **Iznenadne promjene vida**

Ako primijetite iznenadni gubitak vida ili naglo pogoršanje vida tijekom liječenja ovim lijekom, odmah kontaktirajte svog liječnika za savjet. To može biti uzrokovano vrlo rijetkom nuspojavom koja se naziva neareritična prednja ishemijska optička neuropatija (NAION) (pogledajte dio 4. „Ozbiljne nuspojave”). Liječnik Vas može uputiti na pregled očiju i možda ćete morati prekinuti liječenje ovim lijekom.

- **Bolesnici s odgođenim pražnjenjem želuca (gastropareza)**  
Ako imate usporeno (odgođeno) pražnjenje želuca (koje se naziva gastropareza), primjena lijeka Kayshild može dovesti do ozbiljnih ili teških probavnih nuspojava. Razgovarajte sa svojim liječnikom prije primjene lijeka Kayshild.

### **Djeca i adolescenti**

Sigurnost i djelotvornost lijeka Kayshild u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ispitivane te se primjena u toj populaciji ne preporučuje.

### **Drugi lijekovi i Kayshild**

Obavijestite svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Naročito je potrebno obavijestiti svog liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru ako uzimate lijekove koji sadrže sljedeće:

- varfarin ili druge slične lijekove koji smanjuju sposobnost zgrušavanja krvi, a uzimaju se kroz usta (oralni antikoagulansi). Kada započnete liječenje s primjerice varfarinom ili sličnim lijekovima, možda će biti potrebne učestalije pretrage krvi kako bi se odredila sposobnost zgrušavanja krvi.

### **Trudnoća i dojenje**

Ovaj lijek se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće jer nije poznato može li utjecati na Vaše nerođeno dijete. Stoga se preporučuje korištenje kontracepcije tijekom primjene ovog lijeka. Ako želite zatrudnjeti, trebali biste prestati uzimati ovaj lijek najmanje dva mjeseca prije. Ako zatrudnite ili ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete dok koristite ovaj lijek, odmah se obratite svom liječniku jer će se Vaše liječenje morati prekinuti.

Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako dojite jer nije poznato izlučuje li se u majčino mlijeko.

### **Upravljanje vozilima i strojevima**

Malo je vjerojatno da će Kayshild utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Neki bolesnici mogu osjetiti omaglicu uglavnom u prva 4 mjeseca liječenja lijekom Kayshild (pogledajte dio 4). Ako osjetite omaglicu, budite posebno oprezni tijekom vožnje ili rada sa strojevima. Ako su Vam potrebne dodatne informacije, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

### *Osobe sa šećernom bolešću tipa 2*

Ako primjenjujete ovaj lijek u kombinaciji sa sulfonilurejom ili inzulinom, može doći do pojave niskog šećera u krvi (hipoglikemije) što može smanjiti Vašu sposobnost koncentracije. Izbjegavajte upravljanje vozilima ili strojevima ako osjetite bilo kakve znakove niskog šećera u krvi. Pogledajte dio 2 „Upozorenja i mjere opreza“ za informacije o povećanom riziku niske razine šećera u krvi i dio 4. za znakove upozorenja na nisku razinu šećera u krvi. Obratite se svom liječniku za dodatne informacije.

### **Kayshild sadrži natrij**

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po dozi, tj. zanemarive količine natrija.

### 3. Kako primjenjivati Kayshild

Uvijek primijenite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom, ljekarnikom ili medicinskom sestrom ako niste sigurni.

#### Koliko lijeka primijeniti

Preporučena doza je 2,4 mg jedanput na tjedan.

Vaše će liječenje započeti s niskom dozom koja će se postupno povećavati tijekom 16 tjedana liječenja.

- Kad prvi put počnete primjenjivati Kayshild, početna doza je 0,25 mg jedanput na tjedan.
- Liječnik će Vam reći da postupno povećavate dozu svaka 4 tjedna dok ne dostignete preporučenu dozu od 2,4 mg jedanput na tjedan.
- Kad dostignete preporučenu dozu od 2,4 mg, nemojte više povećavati ovu dozu.
- U slučaju da Vam jako smeta mučnina ili povraćanje, razgovarajte sa svojim liječnikom o odgađanju postupnog povećavanja doze ili smanjenju doze na prethodnu dok se simptomi ne poboljšaju.

Obično će Vam biti rečeno da se pridržavate tablice u nastavku.

Postupno povećavanje doze	Tjedna doza
Od 1. do 4. tjedna	0,25 mg
Od 5. do 8. tjedna	0,5 mg
Od 9. do 12. tjedna	1 mg
Od 13. do 16. tjedna	1,7 mg
Od 17. tjedna	2,4 mg

Liječnik će redovito procjenjivati Vaše liječenje.

#### Kako primjenjivati Kayshild

Kayshild se primjenjuje potkožnom (supkutanom) injekcijom. Nemojte ga injicirati u venu ili mišić.

- Najbolja mjesta za davanje injekcije su prednja strana nadlaktice, bedra ili trbuh.
- Prije prve uporabe brizgalice, liječnik, ljekarnik ili medicinska sestra će Vam pokazati kako je upotrebljavati.

Detaljne upute o načinu primjene brizgalice nalaze se na poleđini ove upute.

#### Osobe sa šećernom bolešću tipa 2

Obavijestite svog liječnika ako imate šećernu bolest tipa 2. Vaš liječnik Vam može prilagoditi doze lijekova za šećernu bolest kako bi se spriječila niska razina šećera u krvi.

#### Kada primjenjivati Kayshild

- Ovaj lijek se primjenjuje jedanput na tjedan, istog dana u tjednu ako je to moguće.
- Injekciju si možete dati u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima.

Po potrebi možete promijeniti dan tjedne injekcije ovog lijeka ako je prošlo najmanje 3 dana od posljednje injekcije. Nakon odabira novog dana za doziranje nastavite s doziranjem jedanput na tjedan.

#### Ako primijenite više lijeka Kayshild nego što ste trebali

Odmah razgovarajte s liječnikom. Mogu se pojaviti nuspojave kao što su mučnina, povraćanje ili proljev, što može uzrokovati dehidraciju (gubitak tekućine).

### **Ako ste zaboravili primijeniti Kayshild**

Ako ste zaboravili injicirati dozu i:

- prošlo je 5 dana ili manje od vremena kad ste trebali primijeniti Kayshild, primijenite ga čim se sjetite. Potom injicirajte sljedeću dozu kao i obično na odabrani dan.
- prošlo je više od 5 dana od vremena kad ste trebali primijeniti Kayshild, preskočite propuštenu dozu. Potom injicirajte sljedeću dozu kao i obično na sljedeći odabrani dan.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

### **Ako prestanete primjenjivati Kayshild**

Nemojte prestati primjenjivati ovaj lijek bez razgovora s liječnikom.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.

## **4. Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

### **Ozbiljne nuspojave**

**Često** (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- komplikacije bolesti oka uzrokovane šećernom bolešću (dijabetička retinopatija). Ako imate šećernu bolest, trebate obavijestiti svog liječnika ako Vam se tijekom liječenja ovim lijekom jave problemi s očima kao što su promjene vida.

**Manje često** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- upala gušterače (akutni pankreatitis). Znakovi upale gušterače mogu uključivati jaku i ustrajnu bol u trbuhu koja se može protezati na leđa. Odmah se obratite liječniku ako Vam se jave ti simptomi.

**Rijetko** (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba):

- teške alergijske reakcije (anafilaktičke reakcije, angioedem). Odmah zatražite medicinsku pomoć i što prije obavijestite svog liječnika ako razvijete simptome kao što su problemi s disanjem, oticanje, ošamućenost, ubrzani otkucaji srca, znojenje i gubitak svijesti ili ubrzano oticanje ispod kože u području lica, grla, ruku i nogu, što može biti opasno po život ako oticanje grla blokira dišne puteve.

**Vrlo rijetko** (mogu se javiti u manje od 1 na 10 000 osoba)

- poremećaj oka pod nazivom neareritična prednja ishemijska optička neuropatija (NAION), koji može uzrokovati gubitak vida na jednom oku bez prisutnih bolova. Odmah se obratite liječniku ako primijetite iznenadno ili postupno pogoršanje vida (pogledajte dio 2. „Iznenadne promjene vida”).

**Nepoznato** (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- opstrukcija crijeva. Teški oblik zatvora s popratnim simptomima kao što su bol u trbuhu, nadutost, povraćanje itd.

## Druge nuspojave

**Vrlo često** (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- glavobolja
- mučnina
- povraćanje
- proljev
- zatvor
- bol u trbuhu
- slabost ili umor

– one se uglavnom javljaju tijekom postupnog povećavanja doze i obično nestaju s vremenom.

**Često** (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- omaglica
- nadražen želudac ili probavne tegobe
- podrigivanje
- vjetrovi (flatulencija)
- nadutost trbuha
- upala želuca (gastritis) – znakovi uključuju bol u želucu, mučninu ili povraćanje
- refluks ili žgaravica – naziva se još i gastroezofagealna refluksna bolest
- žučni kamenci
- gubitak kose
- reakcije na mjestu injekcije
- promjena osjeta kože
- odgođeno pražnjenje želuca
- povišeni enzimi gušterače (kao što je lipaza) u krvnim nalazima
- upala želuca i crijeva (gastroenteritis)
- nizak krvni tlak
- promjena okusa hrane ili pića
- nizak šećer u krvi (hipoglikemija) u bolesnika sa šećernom bolešću tipa 2.

Znakovi upozorenja na nisku razinu šećera u krvi mogu se pojaviti iznenada. Mogu uključivati sljedeće: hladan znoj, hladnu blijedu kožu, glavobolju, ubrzane otkucaje srca, mučninu ili snažan osjećaj gladi, promjene vida, osjećaj pospanosti ili slabosti, osjećaj nervoze, tjeskobe ili smetenosti, poteškoće s koncentracijom ili tresavicu.

Liječnik će Vam reći kako liječiti nizak šećer u krvi i što učiniti primijetite li te znakove upozorenja. Veća je vjerojatnost da će se niska razina šećera u krvi pojaviti ako uzimate i sulfonilureju ili inzulin. Liječnik Vam može smanjiti dozu ovih lijekova prije nego započnete s primjenom ovog lijeka.

**Manje česte** (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- ubrzani otkucaji srca
- povišeni enzimi gušterače (kao što je amilaza) u krvnim nalazima
- osjećaj omaglice ili ošamućenosti prilikom stajanja ili ustajanja zbog pada krvnog tlaka.

### Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

## 5. Kako čuvati Kayshild

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na brizgalici i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

### **Prije otvaranja**

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzavati. Držati dalje od onog dijela hladnjaka koji hladi.

### **Tijekom uporabe**

- Brizgalicu možete koristiti 6 tjedana ako je čuvate na temperaturi ispod 30 °C ili u hladnjaku (2 °C – 8 °C), dalje od onog dijela hladnjaka koji hladi. Nemojte zamrzavati Kayshild niti ga primjenjivati ako je bio zamrznut.
- Kad brizgalicu ne koristite, zatvorite je zatvaračem brizgalice radi zaštite od svjetlosti.

Nemojte primijeniti ovaj lijek ako primijetite da otopina nije bistra i bezbojna.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

## **6. Sadržaj pakiranja i druge informacije**

### **Što Kayshild sadrži**

- Djelatna tvar je semaglutid.

*Kayshild 0,25 mg otopina za injekciju*

Jedna napunjena brizgalica sadrži 1 mg semaglutida u 1,5 ml (0,68 mg/ml).

*Kayshild 0,5 mg otopina za injekciju*

Jedna napunjena brizgalica sadrži 2 mg semaglutida u 3 ml (0,68 mg/ml).

*Kayshild 1 mg otopina za injekciju*

Jedna napunjena brizgalica sadrži 4 mg semaglutida u 3 ml (1,34 mg/ml).

*Kayshild 1,7 mg otopina za injekciju*

Jedna napunjena brizgalica sadrži 6,8 mg semaglutida u 3 ml (2,27 mg/ml).

*Kayshild 2,4 mg otopina za injekciju*

Jedna napunjena brizgalica sadrži 9,6 mg semaglutida u 3 ml (3,2 mg/ml).

- Druge pomoćne tvari su natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol, kloridna kiselina / natrijev hidroksid (za podešavanje pH), voda za injekcije. Vidjeti također dio 2 „Kayshild sadrži natrij” za informacije o natriju.

### **Kako Kayshild izgleda i sadržaj pakiranja**

Kayshild je bistra i bezbojna otopina za injekciju u napunjenoj brizgalici.

Jedna napunjena brizgalica sadrži četiri (4) doze. Nakon ubrizgavanja 4 doze, još uvijek može biti otopine u brizgalici unatoč pravilnoj primjeni. Ostatak otopine nije dovoljan za dozu te je brizgalicu potrebno baciti.

Veličina pakiranja: 1 napunjena brizgalica i 4 jednokratne igle NovoFine Plus.

**Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

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

**Proizvođač**

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

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

**Ova uputa je zadnji puta revidirana u**

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

**Ostali izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

## Upute za primjenu lijeka Kayshild

Prije nego što počnete koristiti brizgalicu Kayshild koja se primjenjuje jedanput tjedno, **uvijek pažljivo pročitajte ove upute** te razgovarajte sa svojim liječnikom, medicinskom sestrom ili ljekarnikom o tome kako pravilno injicirati Kayshild.

Brizgalica lijeka Kayshild je brizgalica s odabirom doze, a **sadrži četiri doze lijeka Kayshild koje su Vam propisane, što odgovara primjeni jedanput tjedno četiri puta.**

Koristite tablicu unutar poklopca kutije kako biste pratili koliko ste injekcija primijenili te koliko doza je preostalo u Vašoj brizgalici.

Kayshild dolazi u pet različitih vrsta brizgalica, a svaka sadrži jednu od sljedećih propisanih doza semaglutida:

0,25 mg

0,5 mg

1 mg

1,7 mg

2,4 mg

**Uvijek počnite tako da provjerite naljepnicu na brizgalici kako biste se uvjerali da sadrži onu dozu lijeka Kayshild koja Vam je propisana.**

Brizgalica je namijenjena uporabi s jednokratnim iglama promjera 30G, 31G i 32G, duljine do 8 mm.

### Pakiranje sadrži:

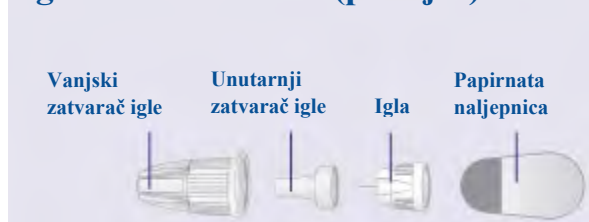
- brizgalicu s lijekom Kayshild
- 4 igle NovoFine Plus
- uputu o lijeku

## Kayshild brizgalica (primjer)

**Napomena:** Vaša brizgalica može biti drugačije veličine, a naljepnica Vaše brizgalice drugačije boje od primjera prikazanog na slikama. Ove se upute odnose na sve brizgalice lijeka Kayshild.



## Igla NovoFine Plus (primjer)

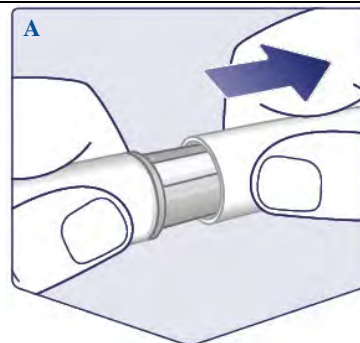


## 1. Pripremite brizgalicu s novom iglom

**Provjerite naziv i dozu brizgalice kako biste bili sigurni da sadrži Vašu propisanu dozu lijeka Kayshild.**

**Skinite zatvarač brizgalice.**

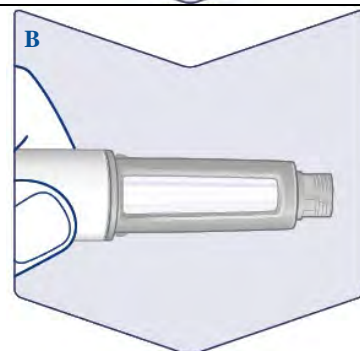
(Pogledajte sliku A).



**Provjerite je li otopina u Vašoj brizgalici bistra i bezbojna.**

Pogledajte kroz prozorčić brizgalice. Nemojte koristiti brizgalicu ako Kayshild izgleda замуćeno ili obojeno.

(Pogledajte sliku B).



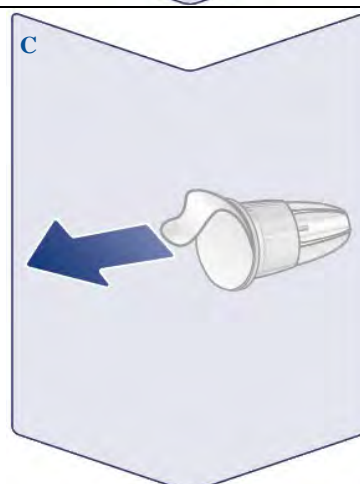
**Uvijek koristite novu iglu za svaku injekciju.**

**Uzmite iglu** kad budete spremni za davanje injekcije.

Provjerite jesu li papirnata naljepnica i vanjski zatvarač igle oštećeni. Ako primijetite bilo kakvo oštećenje, to može utjecati na sterilnost. Takvu iglu bacite i uzmite novu.

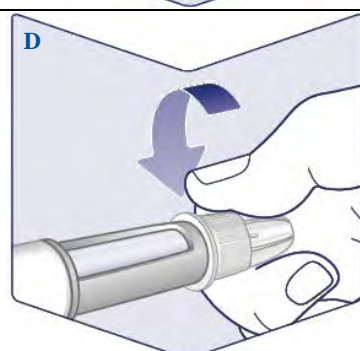
**Otrgnite papirnatu naljepnicu.**

(Pogledajte sliku C).



**Pričvrstite iglu ravno na brizgalicu. Okrećite dok ne bude dobro pričvršćena.**

(Pogledajte sliku D).



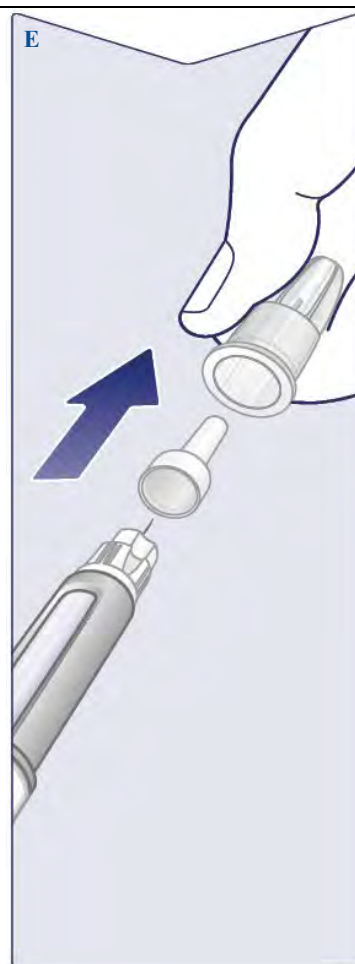
**Igla je pokrivena s dva zatvarača. Morate ukloniti oba zatvarača.** Ako zaboravite ukloniti oba zatvarača, nećete injicirati nimalo lijeka Kayshild.

**Skinite vanjski zatvarač igle i sačuvajte ga za kasnije.** Trebat će Vam nakon injiciranja da na siguran način skinete iglu s brizgalice.

**Skinite unutarnji zatvarač igle i bacite ga.** Na vrhu igle može se pojaviti kapljica lijeka Kayshild. Ipak morate provjeriti protok lijeka Kayshild ako prvi put koristite novu brizgalicu. Pogledajte dio „**Provjerite protok svakoj novoj brizgalici**“.

Nikada ne koristite savijenu ili oštećenu iglu. Za više informacija o rukovanju iglama pogledajte dio „**O iglama**“ u nastavku ovih uputa.

(Pogledajte sliku E).



#### **Provjerite protok svakoj novoj brizgalici**

Ako je Vaša brizgalice Kayshild već u uporabi, prijedite na „**2 Odaberite svoju dozu**“.

Provjerite protok lijeka Kayshild samo prije **prve injekcije svakom novom brizgalicom**.

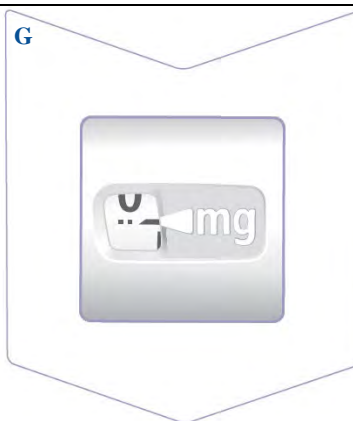
Okrećite izbornik doze dok ne ugledate simbol provjere protoka (■ ■ ▲).

(Pogledajte sliku F).



Uvjerite se da je simbol provjere protoka poravnat s pokazivačem doze.

(Pogledajte sliku G).



### Provjerite protok

Držite brizgalicu s iglom okrenutom prema gore.

**Pritisnite gumb za doziranje i držite ga pritisnutim** sve dok se brojčanik doze ne vrati na **0**.

Znamenka **0** mora se poravnati s pokazivačem doze.

Na vrhu igle bi se trebala pojaviti kapljica lijeka Kayshild. Ova kapljica znači da je Vaša brizgalice spremna za uporabu.

Ako se kapljica ne pojavi, ponovno provjerite protok. **To treba učiniti samo dvaput.**

Ako i dalje nema kapljice, **promijenite iglu i još jednom provjerite protok.**

**Nemojte koristiti brizgalicu** ako se kapljica lijeka Kayshild i dalje ne pojavljuje.

(Pogledajte sliku H).



## 2. Odaberite svoju dozu

Okrećite izbornik doze dok se **brojčanik doze ne zaustavi i ne pokaže dozu koja Vam je propisana.**

(Pogledajte sliku I).



Isprekidana linija (I) u brojčaniku doze vodit će Vas do Vaše doze.

Izbornik doze drugačije „klikne“ kad se okreće unaprijed, unazad ili preko Vaše doze. Čut ćete „klik“ svaki put kada okrenete izbornik doze. Nemojte odabirati dozu brojanjem klikova koje čujete.

(Pogledajte sliku J).



**Kada se doza koja Vam je propisana poravna s pokazivačem doze, odabrali ste dozu.** Na ovoj slici prikazana je doza **0,25 mg** kao primjer.

Ako se brojčanik doze zaustavi prije nego što dostignete dozu koja Vam je propisana, pogledajte dio „**Imate li dovoljno lijeka Kayshild?**“ u nastavku ovih uputa.

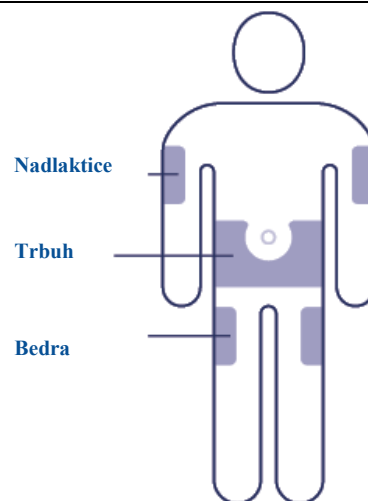
(Pogledajte sliku K).



### Odaberite mjesto injiciranja

Odaberite nadlaktice, bedra ili trbuh (udaljeno najmanje 5 cm od pupka).

Možete injicirati u isti dio tijela svakog tjedna, ali pazite da to ne bude isto mjesto kao posljednji put.

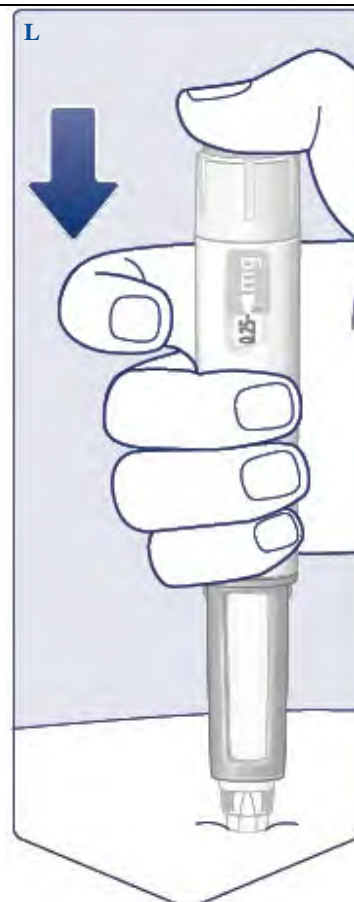


### 3. Injicirajte svoju dozu

**Zabodite iglu kroz kožu.**

**Provjerite je li brojčanik doze vidljiv.** Ne pokrivajte ga prstima. Time biste mogli prekinuti injiciranje.

(Pogledajte sliku L).

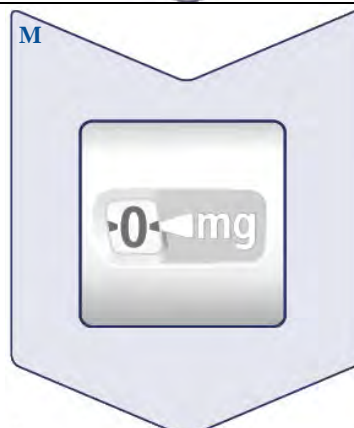



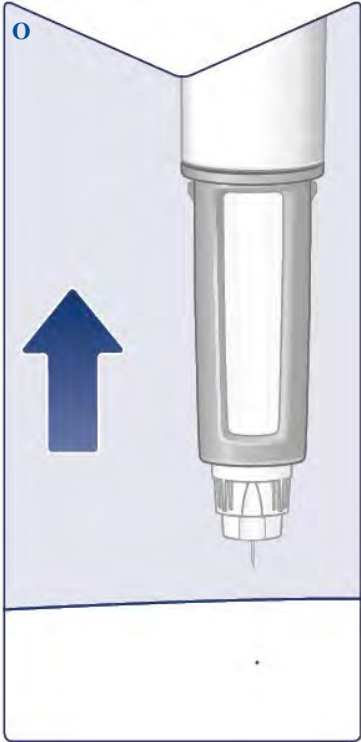
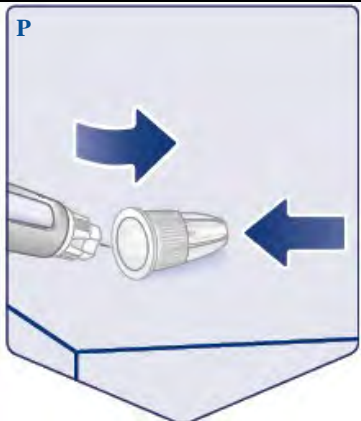
**Pritisnite gumb za doziranje i držite ga pritisnutim sve dok se na brojčaniku doze ne prikaže 0.**

(Pogledajte sliku M).

**Nastavite pritiskati gumb za doziranje s iglom u koži i brojite polako do 6.** Znamenka 0 se mora poravnati s pokazivačem doze. Možete čuti ili osjetiti klik kada se brojač doze vrati na 0.

(Pogledajte sliku N).



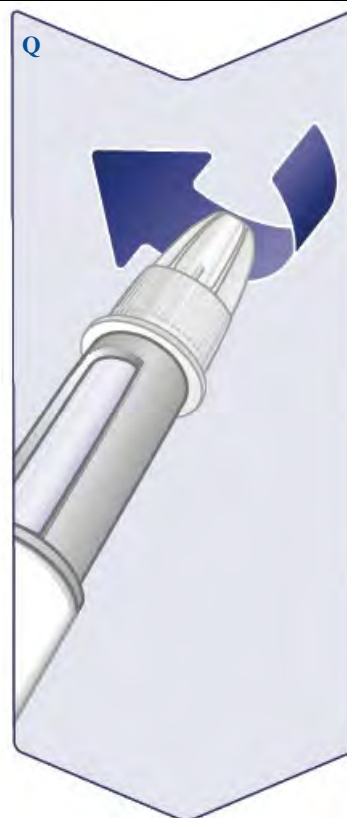
	<p>N</p> <p><b>Polako brojite 1-2-3-4-5-6</b></p> 
<p><b>Izvadite iglu iz kože.</b> Ako iglu izvučete ranije, mogli biste vidjeti mlaz lijeka Kayshild iz vrha igle. U tom slučaju nećete primiti cijelu dozu. Ako se na mjestu injekcije pojavi krv, lagano pritisnite to područje kako biste zaustavili krvarenje.</p> <p>Možda ćete nakon injiciranja vidjeti kapljicu lijeka Kayshild na vrhu igle. To je normalno i nema učinka na Vašu dozu.</p> <p>(Pogledajte sliku O).</p>	<p>O</p> 
<p><b>4. Nakon injiciranja</b></p> <p><b>Uvedite vrh igle u vanjski zatvarač igle</b> na ravnoj površini ne dodirujući iglu ili vanjski zatvarač igle.</p> <p><b>Kad je igla pokrivena,</b> pažljivo gurnite vanjski zatvarač igle do kraja.</p> <p>(Pogledajte sliku P).</p>	<p>P</p> 

**Odvijte iglu** i pažljivo je odložite u otpad sukladno uputama liječnika, medicinske sestre, ljekarnika ili lokalnih tijela.

**Nikada ne pokušavajte vratiti unutarnji zatvarač igle natrag na iglu.** Mogli biste se ubosti na iglu.

**Uvijek bacite iglu odmah nakon svakog injiciranja** kako biste spriječili začepljenje igala, onečišćenje, infekciju i neispravno doziranje. **Nemojte nikada čuvati brizgalicu s pričvršćenom iglom.**

(Pogledajte sliku Q).




**Stavite zatvarač brizgalice na brizgalicu** nakon svake uporabe kako biste zaštitili Kayshild od svjetlosti.

(Pogledajte sliku R).



Kada se brizgalice isprazni, zbrinite brizgalicu bez pričvršćene igle sukladno uputama liječnika, medicinske sestre, ljekarnika ili lokalnih tijela.

Zatvarač brizgalice i prazna kutija mogu se baciti u kućni otpad.

<p><b>O iglama</b></p> <p><b>Kako prepoznati začepljenu ili oštećenu iglu</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ako se "0" ne pojavi na brojčaniku doze nakon stalnog pritiskanja gumba za doziranje, možda ste upotrijebili začepljenu ili oštećenu iglu.</li> <li>• U tom slučaju <b>niste</b> primili nimalo lijeka Kayshild, čak i ako se brojčanik doze pomakao s početne doze koju ste odabrali.</li> </ul> <p><b>Kako postupati sa začepljenom iglom</b> Promijenite iglu prema uputama u dijelu „1 Pripremite brizgalicu s novom iglom” i otiđite na dio „2 Odaberite svoju dozu”.</p>	
<p><b>Održavanje brizgalice</b></p> <p>Pažljivo postupajte s brizgalicom. Grubo rukovanje ili nepravilna uporaba može uzrokovati neispravno doziranje. Ako dođe do toga, možda nećete postići željeni učinak lijeka Kayshild.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pogledajte poleđinu ove upute kako biste pročitali uvjete čuvanja brizgalice.</li> <li>• <b>Nemojte injicirati lijek Kayshild koji je bio izložen izravnom sunčevom svjetlu.</b></li> <li>• <b>Nemojte izlagati Kayshild temperaturi zamrzavanja i nemojte nikada injicirati Kayshild ako je bio zamrznut.</b> Bacite brizgalicu.</li> <li>• <b>Brizgalicu nemojte baciti niti njome udarati po tvrdoj površini.</b></li> <li>• <b>Ne pokušavajte ponovno napuniti brizgalicu.</b> Mora se baciti nakon što se isprazni.</li> <li>• <b>Nemojte pokušavati popraviti brizgalicu niti je rastavljati.</b></li> <li>• <b>Nemojte izlagati brizgalicu prašini, prljavštini ili tekućini.</b></li> <li>• <b>Nemojte prati, namakati niti podmazivati brizgalicu.</b> Možete je očistiti vlažnom krpicom s blagim deterdžentom.</li> </ul>	
<p><b>Imate li dovoljno lijeka Kayshild?</b></p> <p>Ako se brojčanik doze zaustavi prije nego dostignete dozu koja Vam je propisana, nije preostalo dovoljno lijeka Kayshild za cijelu dozu. Bacite brizgalicu i upotrijebite novu brizgalicu Kayshild.</p>	
<p><b>⚠ Važne informacije</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Uvijek injicirajte samo jednu dozu lijeka Kayshild jedanput tjedno.</b> Ako ne primjenjujete Kayshild onako kako Vam je propisano, možda nećete postići željeni učinak ovog lijeka.</li> <li>• Ako primjenjujete više od jedne vrste lijeka putem injekcije, vrlo je <b>važno da provjerite naziv i dozu</b> na naljepnici brizgalice <b>prije uporabe.</b></li> <li>• <b>Ako slabo vidite i ne možete pratiti ove upute, ne koristite ovu brizgalicu bez tuđe pomoći.</b> Zatražite pomoć osobe koja dobro vidi i koja je naučila kako koristiti brizgalicu Kayshild.</li> <li>• Brizgalicu i igle uvijek čuvajte <b>izvan pogleda i dohvata drugih, osobito djece.</b></li> <li>• <b>Nikada ne dijelite svoju brizgalicu ili igle s drugim osobama.</b></li> <li>• <b>Igle su samo za jednokratnu uporabu. Nemojte nikada ponovno koristiti igle</b> jer to može dovesti do začepljenja igala, onečišćenja, infekcije i neispravnog doziranja.</li> </ul>	

- Osobe koje skrbe za bolesnika moraju **biti osobito oprezne pri rukovanju rabljenim iglama** kako bi spriječile ozljedu i infekciju zbog nehotičnog uboda iglom.

**PRILOG IV.**

**ZAKLJUČCI EUROPSKE AGENCIJE ZA LIJEKOVE O DAVANJU UVJETNOG  
ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

### **Zaključci Europske agencije za lijekove:**

- **Uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet**

Nakon razmatranja zahtjeva, mišljenje je CHMP-a da je omjer rizika i koristi povoljan te se može preporučiti davanje uvjetnog odobrenja za stavljanje lijeka u promet, što je dodatno pojašnjeno u Europskom javnom izvješću o ocjeni lijeka.