

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kayshild 0,25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Kayshild 0,5 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Kayshild 1 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Kayshild 1,7 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Kayshild 2,4 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Kayshild 0,25 mg oplossing voor injectie

Elke voorgevulde pen bevat 1 mg semaglutide* in 1,5 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 0,68 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 4 doses van 0,25 mg.

Kayshild 0,5 mg oplossing voor injectie

Elke voorgevulde pen bevat 2 mg semaglutide* in 3 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 0,68 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 4 doses van 0,5 mg.

Kayshild 1 mg oplossing voor injectie

Elke voorgevulde pen bevat 4 mg semaglutide* in 3 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 1,34 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 4 doses van 1 mg.

Kayshild 1,7 mg oplossing voor injectie

Elke voorgevulde pen bevat 6,8 mg semaglutide* in 3 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 2,27 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 4 doses van 1,7 mg.

Kayshild 2,4 mg oplossing voor injectie

Elke voorgevulde pen bevat 9,6 mg semaglutide* in 3 ml oplossing. Eén ml oplossing bevat 3,2 mg semaglutide*. Een voorgevulde pen bevat 4 doses van 2,4 mg.

*humaan ‘glucagon-like peptide-1’-analoog (GLP-1-analoog), geproduceerd met behulp van recombinant-DNA-techniek in *Saccharomyces cerevisiae*-cellen.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie (injectie) [FlexTouch]
Heldere en kleurloze isotone oplossing; pH = 7,4

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kayshild is geïndiceerd in combinatie met dieet en lichaamsbeweging voor de behandeling van volwassenen met niet-cirrotische metabole dysfunctie-geassocieerde steatohepatitis (MASH) met matige tot gevorderde leverfibrose (fibroestadia F2 tot F3).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De onderhoudsdosis van 2,4 mg semaglutide eenmaal per week wordt bereikt door te beginnen met een dosis van 0,25 mg. Om de kans op gastro-intestinale symptomen te verkleinen, moet de dosis over een periode van 16 weken worden verhoogd naar een onderhoudsdosis van 2,4 mg eenmaal per week (zie tabel 1). Overweeg uitstel van dosisverhoging of overweeg verlaging naar de vorige dosis in geval van significante gastro-intestinale symptomen totdat de symptomen zijn verminderd. Wanneer de symptomen zijn verminderd, probeer dan de dosis opnieuw te verhogen.

Tabel 1 Schema voor dosisverhoging

Dosisverhoging	Wekelijkse dosis
Week 1–4	0,25 mg
Week 5–8	0,5 mg
Week 9–12	1 mg
Week 13–16	1,7 mg
Onderhoudsdosis	2,4 mg

Doses hoger dan 2,4 mg per week worden niet aanbevolen.

Patiënten met diabetes type 2

Overweeg bij patiënten met diabetes type 2 bij het initiëren van de behandeling met semaglutide een dosisverlaging van gelijktijdig gebruikte insuline of insuline-secretagogen (zoals sulfonylureumderivaten) om het risico op hypoglykemie te verlagen, zie rubriek 4.4.

Gemiste dosis

Als een dosis is gemist, dient deze zo snel mogelijk en binnen 5 dagen na de gemiste dosis alsnog te worden toegediend. Als er meer dan 5 dagen verstreken zijn, moet de gemiste dosis worden overgeslagen en moet de volgende dosis op de gebruikelijke geplande dag worden toegediend. In beide gevallen kunnen patiënten vervolgens hun gebruikelijke wekelijkse doseringsschema hervatten. Als er meer doses gemist worden, moet verlaging van de aanvangsdosis voor het herstarten worden overwogen.

Specifieke patiëntgroepen

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig op basis van leeftijd. De therapeutische ervaring bij patiënten ≥ 75 jaar is beperkt.

Nierinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte of matig ernstige nierinsufficiëntie. Er is beperkte ervaring met het gebruik van semaglutide bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Semaglutide wordt niet aanbevolen voor gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie ($\text{eGFR} < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) waaronder patiënten met terminale nierziekte (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen dosisaanpassing nodig voor patiënten met lichte (Child-Pugh A) of matige (Child-Pugh B) leverinsufficiëntie. Er is beperkte ervaring met het gebruik van semaglutide bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh C). Het wordt niet aanbevolen om met semaglutide te starten bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie en het moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met matige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.4 en 5.2). Bij patiënten met MASH en behoud van de leverfunctie is het veiligheidsprofiel goed vastgesteld (zie rubriek 4.8). Er is beperkte ervaring bij patiënten met MASH en F4c (Child-Pugh A), maar hierbij waren er vergelijkbare veiligheidsresultaten als in onderzoeken bij patiënten met behoud van leverfunctie. Er is geen ervaring bij patiënten met MASH en matige of ernstige leverinsufficiëntie.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van dit middel bij kinderen en adolescenten onder de 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Subcutaan gebruik.

Kayshild moet eenmaal per week worden toegediend op een gewenst moment van de dag, onafhankelijk van de maaltijden.

Het wordt subcutaan geïnjecteerd in de buik, in de dij of in de bovenarm. De injectieplaats kan worden afgewisseld. Het mag niet intraveneus of intramusculair worden toegediend.

De dag van de wekelijkse toediening kan indien nodig worden gewijzigd zolang de tijd tussen twee doses ten minste 3 dagen (> 72 uur) bedraagt. Na selectie van een nieuwe toedieningsdag moet de toediening eenmaal per week worden voortgezet.

Patiënten moet worden geadviseerd de instructies voor het gebruik in de bijsluiter zorgvuldig door te lezen vóór toediening van het geneesmiddel.

Zie rubriek 6.6 voor verdere informatie vóór de toediening.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Aspiratie in verband met algehele anesthesie of diepe sedatie

Er zijn gevallen van pulmonale aspiratie gemeld bij patiënten die GLP-1-receptoragonisten toegediend kregen tijdens algehele anesthesie of diepe sedatie. Daarom moet rekening worden gehouden met het verhoogde risico op residuale maaginhoud als gevolg van vertraagde maaglediging (zie rubriek 4.8) alvorens over te gaan tot procedures met algehele anesthesie of diepe sedatie.

Gastro-intestinale effecten en dehydratie

Gebruik van GLP-1-receptoragonisten kan gepaard gaan met gastro-intestinale bijwerkingen. Dit moet in gedachten worden gehouden bij de behandeling van patiënten met een verminderde nierfunctie, omdat misselijkheid, braken en diarree dehydratie kunnen veroorzaken, wat in zeldzame gevallen kan

leiden tot een verslechtering van de nierfunctie (zie rubriek 4.8). Patiënten die worden behandeld met semaglutide moeten geïnformeerd worden over het potentiële risico op dehydratie gerelateerd aan gastro-intestinale bijwerkingen en zij moeten voorzorgsmaatregelen nemen om een vochttekort te voorkomen.

Acute pancreatitis

Acute pancreatitis is waargenomen bij het gebruik van GLP-1-receptoragonisten (zie rubriek 4.8). Patiënten moeten geïnformeerd worden over de kenmerkende symptomen van acute pancreatitis. Bij verdenking op pancreatitis moet het gebruik van semaglutide worden gestaakt; als pancreatitis bevestigd is, mag niet opnieuw met semaglutide worden begonnen. Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met een voorgeschiedenis van pancreatitis.

In afwezigheid van andere tekenen en symptomen van acute pancreatitis zijn verhogingen van pancreatische enzymen op zichzelf niet voorspellend voor acute pancreatitis.

Patiënten met diabetes type 2

Semaglutide mag niet worden gebruikt als vervanging van insuline bij patiënten met diabetes type 2. Semaglutide mag niet worden gebruikt in combinatie met andere GLP-1-receptoragonistproducten. Dat is niet geëvalueerd en een verhoogd risico op bijwerkingen gerelateerd aan overdosering wordt waarschijnlijk geacht.

Hypoglykemie bij patiënten met diabetes type 2

Insuline en sulfonylureumderivaten staan erom bekend hypoglykemie te veroorzaken. Patiënten die worden behandeld met semaglutide in combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline, hebben mogelijk een verhoogd risico op hypoglykemie. Het risico op hypoglykemie kan worden verlaagd door verlaging van de dosis sulfonylureumderivaat of insuline bij het starten van de behandeling met een GLP-1-receptoragonist. De toevoeging van dit middel bij patiënten die werden behandeld met insuline, is niet geëvalueerd.

Diabetische retinopathie bij patiënten met diabetes type 2

Bij patiënten met diabetische retinopathie die worden behandeld met semaglutide, is een verhoogd risico op de ontwikkeling van complicaties van diabetische retinopathie waargenomen (zie rubriek 4.8). Snelle verbetering van de bloedglucoseregulatie is in verband gebracht met een tijdelijke verergering van diabetische retinopathie, maar andere mechanismen kunnen niet worden uitgesloten. Patiënten met diabetische retinopathie die semaglutide gebruiken, moeten nauwgezet worden gevolgd en behandeld volgens klinische richtlijnen.

Er is geen ervaring met dit middel bij patiënten met diabetes type 2 met ongecontroleerde of mogelijk instabiele diabetische retinopathie. Bij deze patiënten wordt behandeling met dit middel niet aanbevolen.

Niet-arteritische anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION)

Gegevens uit epidemiologische onderzoeken wijzen op een verhoogd risico op niet-arteritische anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION) tijdens de behandeling met semaglutide. Er is geen tijdsinterval vastgesteld voor wanneer NAION zich kan ontwikkelen na het begin van de behandeling. In geval van een plotseling verlies van gezichtsvermogen is een oogheelkundig onderzoek vereist, en behandeling met semaglutide moet worden stopgezet als NAION wordt bevestigd (zie rubriek 4.8).

Patiënten met gastroparese

Patiënten met gastroparese die worden behandeld met semaglutide kunnen ernstigere of heviger gastro-intestinale bijwerkingen ervaren. Semaglutide moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij deze patiënten, en semaglutide wordt niet aanbevolen bij ernstige gastroparese (zie rubriek 4.8).

Niet onderzochte populaties

De veiligheid en werkzaamheid van dit middel zijn niet onderzocht bij patiënten:

- met diabetes type 1,
- met ernstige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2),
- met matige of ernstige leverinsufficiëntie en MASH (zie rubriek 4.2),
- met congestief hartfalen klasse IV volgens de New York Heart Association (NYHA).

Gebruik bij deze patiënten wordt niet aanbevolen.

Er is beperkte ervaring met dit middel bij patiënten:

- in de leeftijd van 75 jaar of ouder (zie rubriek 4.2),
- met matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.2),
- met inflammatoire darmziekten (IBD, *Inflammatory Bowel Disease*),
- MASH en BMI < 25 kg/m² (of BMI < 23 kg/m² bij Aziatische populatie).

Voorzichtigheid is geboden bij gebruik bij deze patiënten.

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Semaglutide vertraagt de maaglediging en kan mogelijk de absorptie van gelijktijdig toegediende orale geneesmiddelen beïnvloeden. Er werd echter geen klinisch relevant effect op de snelheid van maaglediging waargenomen met semaglutide 2,4 mg, waarschijnlijk als gevolg van een tolerantie-effect. Semaglutide moet met de nodige voorzichtigheid gebruikt worden bij patiënten die orale geneesmiddelen krijgen waarvoor snelle gastro-intestinale absorptie nodig is.

Warfarine en andere coumarinederivaten

Semaglutide veranderde de totale blootstelling aan of de C_{max} van R- en S-warfarine niet na een enkele dosis warfarine (25 mg). De farmacodynamische effecten van warfarine zoals gemeten volgens de internationale genormaliseerde ratio (INR) werden niet op een klinisch relevante manier beïnvloed. Er zijn echter gevallen van verminderde INR gemeld bij gelijktijdig gebruik van acenocoumarol en semaglutide. Bij het initiëren van de behandeling met semaglutide bij patiënten die warfarine of andere coumarinederivaten gebruiken, wordt frequente controle van de INR aanbevolen.

Paracetamol

Semaglutide vertraagt de snelheid van maaglediging zoals vastgesteld aan de hand van de farmacokinetiek van paracetamol tijdens een gestandaardiseerde maaltijdtest. De AUC_{0-60 min} en C_{max} van paracetamol daalden met respectievelijk 27% en 23% na gelijktijdig gebruik met semaglutide 1 mg. De totale blootstelling aan paracetamol (AUC_{0-5 uur}) veranderde niet. Er werd geen klinisch relevant effect op paracetamol waargenomen met semaglutide. Er is geen dosisaanpassing voor paracetamol nodig wanneer het samen met semaglutide wordt toegediend.

Orale anticonceptiva

Semaglutide zal naar verwachting de werking van orale anticonceptiva niet verminderen. Het veranderde de totale blootstelling aan ethinylestradiol en levonorgestrel niet in een klinisch relevante mate toen gelijktijdig met semaglutide een oraal contraceptivum (0,03 mg ethinylestradiol/0,15 mg levonorgestrel) werd toegediend. De blootstelling aan ethinylestradiol werd niet beïnvloed; bij steady state werd een stijging van 20% waargenomen voor blootstelling aan levonorgestrel. De C_{max} werd voor geen van de stoffen beïnvloed.

Atorvastatine

Semaglutide veranderde de totale blootstelling aan atorvastatine niet na toediening van een enkelvoudige dosis atorvastatine (40 mg). De $C_{\max}$ van atorvastatine daalde met 38%. Dit werd beoordeeld als niet klinisch relevant.

Digoxine

Semaglutide veranderde de totale blootstelling aan of de $C_{\max}$ van digoxine niet na een enkelvoudige dosis digoxine (0,5 mg).

Metformine

Semaglutide veranderde de totale blootstelling aan of de $C_{\max}$ van metformine niet na een dosering van 500 mg tweemaal daags gedurende 3,5 dagen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met semaglutide (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3). Er is een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van semaglutide bij zwangere vrouwen. Semaglutide mag daarom niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt. Indien een patiënte zwanger wenst te worden of zwanger wordt, moet de behandeling met semaglutide worden gestaakt. Semaglutide dient ten minste 2 maanden voor een geplande zwangerschap te worden gestaakt vanwege de lange halfwaardetijd (zie rubriek 5.2).

Borstvoeding

Bij zogende ratten werd semaglutide uitgescheiden in de melk. Een risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Semaglutide mag niet worden gebruikt in de periode dat borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid

Het effect van semaglutide op de vruchtbaarheid bij mensen is niet bekend. Semaglutide had geen effect op de vruchtbaarheid bij mannetjesratten. Bij vrouwtjesratten werden een toename van de oestruslengte en een kleine vermindering van het aantal ovulaties waargenomen bij doses die geassocieerd zijn met verlies van lichaamsgewicht van het moederdier (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Semaglutide heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Duizeligheid kan echter worden ervaren, vooral tijdens de periode van dosisverhoging (zie rubriek 4.8). Wanneer duizeligheid optreedt, moet voorzichtigheid worden betracht bij het besturen van een voertuig of bij het bedienen van machines.

Patiënten met diabetes type 2

Indien semaglutide wordt gebruikt in combinatie met een sulfonylureumderivaat of insuline, moet patiënten worden geadviseerd voorzorgsmaatregelen te nemen om hypoglykemie te voorkomen tijdens het besturen van voertuigen en het gebruik van machines (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De meest gemelde bijwerkingen tijdens behandeling met semaglutide in de klinische fase 3-studie bij MASH (ESSENCE, zie rubriek 5.1) waren gastro-intestinale aandoeningen zoals nausea (36,1%), diarree (26,8%), constipatie (22,1%) en braken (18,5%), en vermoeidheid (zie rubriek 'Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen').

Tabel met lijst van de bijwerkingen

In tabel 2 staan bijwerkingen die gemeld zijn bij semaglutide. De getoonde frequenties zijn de hoogste als er een verschil is waargenomen in meldingen tussen het klinisch fase 3-onderzoek bij MASH (ESSENCE, zie rubriek 5.1), fase 3a-studies voor gewichtsbeheersing (STEP 1-4) en postmarketingmeldingen.

De bijwerkingen zijn onderverdeeld naar MedDRA-systeem/orgaanklasse en frequentie. De frequenties zijn gedefinieerd als: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep, worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 2 Bijwerkingen

MedDRA Systeem- /orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
Immuunsysteem- aandoeningen				Anafylact i-sche reactie		
Voedings- en stofwisselings- stoornissen		Hypoglykem ie bij patiënten met diabetes type 2 ^a				
Zenuwstelsel- aandoeningen	Hoofdpijn ^{a,b}	Duizeligheid ^b Dysesthesie ^{a,c} Dysgeusie ^{b,c}				
Oogaandoening en		Diabetische retinopathie bij patiënten met diabetes type 2 ^a			Niet- arteritische anteriorische ischemisch e opticus- neuropathi e (NAION) ^{a,d}	
Hartaandoening en		Hypotensie	Orthostati- sche hypotensie Verhoogde hartslag ^{a,c}			
Maagdarmla- aandoeningen	Braken ^{a,b} Diarree ^{a,b} Constipatie ^{a,b}	Gastritis ^{b,c}	Acute pancreatiti s ^a			Ingewande n-

MedDRA Systeem- /orgaanklasse	Zeer vaak	Vaak	Soms	Zelden	Zeer zelden	Niet bekend
	Nausea ^{a,b} Buikpijn ^{b,c}	Gastro-oesofageale refluxziekte ^b Dyspepsie ^b Oprisping ^b Flatulentie ^b Abdominale distensie ^b Vertraagde maaglediging Gastro-enteritis Verhoogde lipase ^c	Verhoogde amylase ^c			obstructie ^{c,d} , ^e
Lever- en galaandoeningen		Cholelithiasis ^a				
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Haaruitval ^a		Angio-oedeem		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Vermoeidheid ^{b,c}	Reacties op de injectieplaats ^c				

a) zie hieronder voor een beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

b) hoofdzakelijk waargenomen in de periode van dosisverhoging

c) gegroepeerde voorkeurstermen

d) uit postmarketingmeldingen met andere op de markt gebrachte semaglutide-producten

e) gegroepeerde term die de voorkeurstermen ingewandenobstructie, ileus, dunnedarmobstructie omvat

Beschrijving van een geselecteerd aantal bijwerkingen

Gastro-intestinale bijwerkingen

De voorvallen werden het vaakst gemeld tijdens de dosisverhoging. In ESSENCE kwam nausea voor bij 36,1% van de patiënten behandeld met semaglutide (12,4% bij placebo), diarree bij 26,8% (12,2% bij placebo) en braken bij 18,5% (5,6% bij placebo). De meeste bijwerkingen waren mild tot matig van aard en van korte duur. Constipatie kwam voor bij 22,1% van de patiënten behandeld met semaglutide (7,8% bij placebo) en was mild tot matig van aard en van langere duur.

In ESSENCE leidden de gastro-intestinale voorvallen bij 1,6% van de patiënten behandeld met semaglutide tot definitieve stopzetting van de behandeling.

In de fase 3a-studies voor gewichtsbeheersing met semaglutide 2,4 mg kwam gedurende de onderzoeksduur van 68 weken nausea voor bij 43,9% van de patiënten behandeld met semaglutide (16,1% bij placebo), diarree bij 29,7% (15,9% bij placebo) en braken bij 24,5% (6,3% bij placebo). De meeste bijwerkingen waren mild tot matig van aard en van korte duur. Constipatie kwam voor bij 24,2% van de patiënten behandeld met semaglutide (11,1% bij placebo) en was mild tot matig van aard en van langere duur. Bij patiënten die werden behandeld met semaglutide was de mediane duur van nausea 8 dagen, braken 2 dagen, diarree 3 dagen en constipatie 47 dagen.

Volgens gegevens uit de fase 3a-onderzoeken voor gewichtsbeheersing met semaglutide 2,4 mg ervaren patiënten met matig ernstige nierinsufficiëntie (eGFR $\geq$ 30 tot < 60 ml/min/1,73 m²) mogelijk meer gastro-intestinale bijwerkingen bij de behandeling met semaglutide.

Patiënten met gastroparese die worden behandeld met semaglutide kunnen ernstigere of heviger gastro-intestinale bijwerkingen ervaren.

Acute pancreatitis

De frequentie van acute pancreatitis gemeld in ESSENCE was 0,4% voor semaglutide en 0,5% voor placebo.

De frequentie van na beoordeling bevestigde, acute pancreatitis gemeld in klinische fase 3a-studies voor gewichtsbeheersing met semaglutide 2,4 mg was respectievelijk 0,2% voor semaglutide en < 0,1% voor placebo. In SELECT, het onderzoek naar cardiovasculaire uitkomsten, was de frequentie van na beoordeling bevestigde, acute pancreatitis 0,2% voor semaglutide en 0,3% voor placebo.

Acute galsteenziekte/cholelithiasis

In ESSENCE werd cholelithiasis gemeld bij 1,4% van de patiënten behandeld met semaglutide en bij 0,8% van de patiënten behandeld met placebo.

In de fase 3a-studies voor gewichtsbeheersing met semaglutide 2,4 mg werd cholelithiasis gemeld bij 1,6% en leidde dit tot cholecystitis bij 0,6% van de patiënten behandeld met semaglutide.

Cholelithiasis en cholecystitis werden gemeld bij respectievelijk 1,1% en 0,3% van de patiënten die placebo kregen.

Hoofdpijn

In ESSENCE werd hoofdpijn gemeld bij 8,0% van de patiënten behandeld met semaglutide en bij 6,3% van de patiënten behandeld met placebo.

In de fase 3a-studies voor gewichtsbeheersing met semaglutide 2,4 mg werd hoofdpijn gemeld bij 12,8% van de patiënten behandeld met semaglutide en bij 8,7% van de patiënten behandeld met placebo.

Haaruitval

In ESSENCE werd haaruitval gemeld bij 1,6% van de patiënten behandeld met semaglutide en bij 0,5% van de patiënten behandeld met placebo.

In de fase 3a-studies voor gewichtsbeheersing met semaglutide 2,4 mg werd haaruitval gemeld bij 2,5% van de patiënten behandeld met semaglutide en bij 1,0% van de patiënten behandeld met placebo. De voorvallen waren voornamelijk mild van aard en de meeste patiënten herstelden tijdens de voortgezette behandeling. Haaruitval werd vaker gemeld bij patiënten met een groter gewichtsverlies ($\geq 20\%$).

Verhoogde hartslag

In ESSENCE werd in week 72 een gemiddelde stijging van 2 slagen per minuut (bpm) ten opzichte van een gemiddelde uitgangswaarde van 75 bpm waargenomen bij patiënten behandeld met semaglutide. Het aandeel patiënten met een maximale toename ten opzichte van de uitgangswaarde van ≥ 10 bpm op elk moment gedurende de behandeling betrof 43,3% in de groep met 2,4 mg semaglutide versus 50,4% in de placebogroep.

In de fase 3a-studies voor gewichtsbeheersing met semaglutide 2,4 mg werd een gemiddelde stijging van 3 slagen per minuut (bpm) ten opzichte van een gemiddelde uitgangswaarde van 72 bpm waargenomen bij patiënten behandeld met semaglutide. Het aandeel patiënten met een toename in hartslag ten opzichte van de uitgangswaarde ≥ 10 bpm op elk moment gedurende de behandeling betrof 67,0% in de semaglutide-groep versus 50,1% in de placebogroep.

Immunogeniciteit

In overeenstemming met de mogelijk immunogene eigenschappen van geneesmiddelen die eiwitten of peptiden bevatten, kunnen patiënten na behandeling met semaglutide antilichamen ontwikkelen. In ESSENCE was het aandeel patiënten dat positief testte op antilichamen tegen semaglutide op een willekeurig tijdstip na aanvang van het onderzoek laag (0,4%).

In de fase 3a-onderzoeken voor gewichtsbeheersing met semaglutide 2,4 mg was het aandeel patiënten dat positief testte op antilichamen tegen semaglutide op een willekeurig tijdstip na aanvang van het onderzoek laag (2,9%), en geen van de patiënten had aan het einde van het onderzoek neutraliserende antilichamen tegen semaglutide of antilichamen tegen semaglutide met endogeen GLP-1-neutraliserend effect. Het is mogelijk dat tijdens de behandeling hoge semaglutide-concentraties de

gevoeligheid van de assays hebben verminderd; het risico van fout-negatieve uitslagen kan dus niet worden uitgesloten. Bij patiënten met een positieve testuitslag voor antilichamen tijdens en na de behandeling was de aanwezigheid van antilichamen echter van voorbijgaande aard en had deze geen waarneembaar effect op werkzaamheid en veiligheid.

Dysesthesie

Voorvallen gerelateerd aan een klinisch beeld van veranderd huidgevoel zoals paresthesie, hyperesthesie, pijnlijke huid, gevoelige huid, dysesthesie en een branderig gevoel van de huid werden in ESSENCE gemeld bij 2,9% van de patiënten behandeld met semaglutide en bij 1,5% van de patiënten behandeld met placebo.

In de fase 3a-studies voor gewichtsbeheersing met semaglutide 2,4 mg werden voorvallen gerelateerd aan een klinisch beeld van veranderd huidgevoel gemeld bij 2,1% van de patiënten behandeld met semaglutide 2,4 mg en bij 1,2% van de patiënten behandeld met placebo.

In beide klinische ontwikkelingsprogramma's waren de voorvallen mild tot matig van aard en de meeste patiënten herstelden terwijl ze de behandeling voortzetten.

Hypoglykemie bij patiënten met diabetes type 2

In ESSENCE werd klinisch significante hypoglykemie ($< 3,0$ mmol/l) waargenomen bij 6,1% (0,068 voorvallen/patiëntjaar) van de patiënten behandeld met semaglutide, in vergelijking met 5,0% (0,12 voorvallen/patiëntjaar) van de patiënten behandeld met placebo. Ernstige hypoglykemie (waarvoor externe hulp nodig was voor herstel) werd gemeld met semaglutide bij 2,2% van de patiënten (0,015 voorvallen/patiëntjaar) en met placebo bij 0,5% van de patiënten (0,003 voorvallen/patiëntjaar).

In een fase 3a-studie bij volwassenen met overgewicht of obesitas en diabetes type 2 (STEP 2) werd klinisch significante hypoglykemie waargenomen bij 6,2% (0,1 voorvallen/patiëntjaar) van de patiënten behandeld met semaglutide, in vergelijking met 2,5% (0,03 voorvallen/patiëntjaar) van de patiënten behandeld met placebo. Hypoglykemie bij gebruik van semaglutide werd zowel met als zonder gelijktijdig gebruik van sulfonylureumderivaten waargenomen. Eén episode (0,2% van de patiënten, 0,002 voorvallen/patiëntjaar) werd gemeld als ernstig bij een patiënt die niet gelijktijdig werd behandeld met een sulfonylureumderivaat. Het risico op hypoglykemie werd verhoogd als semaglutide werd gebruikt met een sulfonylureumderivaat.

Diabetische retinopathie bij patiënten met diabetes type 2

Een 2 jaar durende klinische studie onderzocht semaglutide 0,5 mg en 1 mg versus placebo bij 3.297 patiënten met diabetes type 2, met een hoog cardiovasculair risico, lange duur van de diabetes en onvoldoende gecontroleerde bloedglucose. In deze studie kwamen meer beoordeelde gevallen van complicaties van diabetische retinopathie voor bij patiënten behandeld met semaglutide (3,0%) in vergelijking met placebo (1,8%). Dit werd waargenomen bij met insuline behandelde patiënten die bekend waren met diabetische retinopathie. Het behandelverschil werd reeds in een vroeg stadium duidelijk en hield gedurende het onderzoek aan.

In ESSENCE werden retinale aandoeningen gemeld bij 3,1% van de patiënten behandeld met semaglutide en bij 4,1% van de patiënten behandeld met placebo. Weinig patiënten meldden diabetische retinopathie (respectievelijk 1,1% en 1,4%).

In een fase 3a-studie bij volwassenen met overgewicht of obesitas en diabetes type 2 (STEP 2) werden retinale aandoeningen gemeld bij 6,9% van de patiënten behandeld met semaglutide 2,4 mg, 6,2% van de patiënten behandeld met semaglutide 1 mg en 4,2% van de patiënten behandeld met placebo. De meeste voorvallen werden gemeld als diabetische retinopathie (respectievelijk 4,0%, 2,7%, en 2,7%) en niet-proliferatieve retinopathie (respectievelijk 0,7%, 0%, en 0%).

Niet-arteritische anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION)

Resultaten uit verschillende grote epidemiologische onderzoeken geven aan dat blootstelling aan semaglutide bij volwassenen met diabetes type 2 geassocieerd wordt met een ongeveer tweevoudige toename van het relatieve risico op het ontwikkelen van NAION, wat overeenkomt met ongeveer één bijkomend geval per 10.000 patiëntjaren behandeling.

Pediatrische patiënten

Semaglutide is niet onderzocht bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar met MASH.

In een klinische studie uitgevoerd bij adolescenten van 12 tot 18 jaar met obesitas of overgewicht met ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit, werden 133 patiënten blootgesteld aan semaglutide. De onderzoeksduur was 68 weken.

Over het algemeen waren de frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij de adolescenten vergelijkbaar met die waargenomen bij de volwassen populatie. Cholelithiasis werd gemeld bij 3,8% van de patiënten behandeld met semaglutide en bij 0% van de patiënten behandeld met placebo. Na 68 weken behandeling werden geen effecten op de groei of puberale ontwikkeling gevonden.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Overdosering met semaglutide kan gepaard gaan met gastro-intestinale aandoeningen die kunnen leiden tot dehydratie. In geval van overdosering moet de patiënt worden geobserveerd op klinische verschijnselen en moet een geschikte ondersteunende behandeling worden gestart.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: geneesmiddelen gebruikt bij diabetes, glucagonachtig peptide-1-agonisten (GLP-1-agonisten), ATC-code: A10BJ06

Werkingsmechanisme

Semaglutide is een GLP-1-analoog met 94% sequentiehomologie van humaan GLP-1. Semaglutide fungeert als GLP-1-receptoragonist die zich selectief aan de GLP-1-receptor bindt en deze activeert. Deze receptor is ook het target voor van nature aanwezige GLP-1. GLP-1-receptoren zitten verspreid door het hele lichaam (bijv. pancreas, nieren, hersenen, hart, vasculatuur, immuunsysteem en longen); ze worden echter niet gevonden op levercellen.

Het leverspecifieke werkingsmechanisme is multifactorieel en wordt naar veronderstelling geholpen door verbetering van metabole factoren, waaronder gewichtsverlies, verbeterd glucose- en lipidenmetabolisme en verminderde ontsteking. Semaglutide beïnvloedt *gen pathways* van zowel ontsteking als fibrose, waardoor het proteomisch patroon van iemand met MASH positief verandert. Bovendien verlaagt semaglutide vetafzetting in de lever.

Semaglutide verlaagt het lichaamsgewicht door de eetlust te verminderen en daardoor ook de energie-inname te verminderen. Bovendien vermindert semaglutide de voorkeur voor vetrijk voedsel.

Verder verlaagt semaglutide de bloedsuikerspiegels op een glucoseafhankelijke manier door stimulatie van de insulinesecretie en verlaging van de glucagonsecretie als de bloedsuikerspiegels hoog zijn. Het mechanisme achter de bloedglucoseconcentratieverlaging omvat ook een lichte vertraging van de maaglediging in de vroege postprandiale fase. Tijdens hypoglykemie vermindert semaglutide de insulinesecretie terwijl de glucagonsecretie niet wordt belemmerd.

Semaglutide heeft een gunstig effect op de lipidenpiegels in het bloed en leidt tot een lagere systolische bloeddruk en verminderde ontsteking. Daarnaast heeft dieronderzoek aangetoond dat semaglutide de ontwikkeling van atherosclerose vertraagt en een ontstekingsremmende werking heeft in het cardiovasculaire systeem.

Farmacodynamische effecten

MASH-ziekteactiviteit

Semaglutide verbetert componenten van de MASH-ziekteactiviteit door vermindering van steatose, ontsteking en ballooning, beoordeeld middels histologisch onderzoek. Bovendien vermindert semaglutide de leversteatose, beoordeeld via transiënte elastografie (TE, *transient elastography*) met behulp van de *Controlled Attenuation Parameter* (CAP) en *Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction* (MRI-PDFF).

Er zijn ook verbeteringen in de waarden voor alanineaminotransferase-(ALAT) en aspartaataminotransferase (ASAT) waarden waargenomen.

Leverfibrose

Semaglutide vermindert de leverstijfheid, beoordeeld via TE, en vermindert de *Enhanced Liver Fibrosis* (ELF)-score en de concentratie propeptiden van type III-collageenbiomarker (Pro-C3).

Nuchtere lipiden

Semaglutide verlaagde in vergelijking met placebo de nuchtere triglycerideconcentratie met 17% en verbeterde de HDL-concentratie met 4,7%.

Glucose- en insulinegevoeligheid

Bij patiënten met MASH en diabetes type 2 verlaagde semaglutide het HbA1c met 1,1% in vergelijking met placebo (0%).

Bij patiënten met MASH zonder diabetes type 2 was de geschatte daling bij beoordeling van insulineresistentie in een homeostasemodel (HOMA-IR) groter met semaglutide (-32,5%) dan met placebo (-0,5%).

Glucoseafhankelijke insuline- en glucagonsecretie

Semaglutide verlaagt hoge bloedglucoseconcentraties door stimulatie van de insulinesecretie en verlaging van de glucagonsecretie op een glucoseafhankelijke manier. Met semaglutide was de snelheid van de insulinesecretie bij patiënten met diabetes type 2 vergelijkbaar met die bij gezonde personen.

Tijdens geïnduceerde hypoglykemie veranderde semaglutide in vergelijking met placebo niet de tegenregulatierepons van verhoogd glucagon en belemmerde het niet de verlaging van C-peptide bij patiënten met diabetes type 2.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van semaglutide zijn beoordeeld in één fase 3-studie (ESSENCE) bij volwassen patiënten met MASH en F2 of F3.

ESSENCE is een 240 weken durend, gerandomiseerd, dubbelblind onderzoek met parallelle groepen en in meerdere centra. Ingeschreven patiënten hadden een baseline- of recente leverbiopsie waaruit klinisch significante metabole dysfunctie-geassocieerde steatotische leverziekte (MASLD) bleek, gedefinieerd als MASH met F2 of F3 en een niet-alcoholische leververvettingsactiviteitsscore (NAS) ≥ 4 met een score van 1 of meer bij steatose, lobulaire ontsteking en hepatocyt-ballooning. De bepaling van de werkzaamheid was gebaseerd op het effect van semaglutide op genezing van steatohepatitis (gedefinieerd als een NAS van 0–1 voor ontsteking, 0 voor ballooning en elke waarde voor steatose [volgens NASH CRN]) zonder verslechtering van leverfibrose (fibrose wordt gecodeerd op de NASH CRN-fibroseschaal van 0 tot 4) en op een verbetering van ten minste één stadium in leverfibrose (gedefinieerd als ≥ 1 graad verbetering op de NASH CRN-fibroseschaal) zonder verslechtering van steatohepatitis (gedefinieerd als geen toename t.o.v. de uitgangswaarde in NAS-

score voor ballooning, ontsteking, of steatose) op leverbiopten die 72 weken na aanvang van het onderzoek zijn genomen.

In totaal werden 800 patiënten die waren gerandomiseerd naar semaglutide (534 patiënten) of placebo (266 patiënten) in een verhouding van 2 op 1, opgenomen in de tussentijdse analyse in week 72. Van deze patiënten had 31,3% MASH en F2 en 68,8% had MASH en F3, beoordeeld bij de aanvang van de studie. De gemiddelde leeftijd was 56 jaar en 25,3% was ouder dan 65 jaar. 57,1% was vrouw. De gemiddelde BMI was 34,6 kg/m², 6,6% had een BMI < 25, 72,8% had een BMI ≥ 30 en 55,9% had diabetes type 2. De uitgangswaarde voor leverstijfheid beoordeeld via TE (geom. gemiddelde) was 11,5 kPa, voor de ELF-score (mediaan) 9,9, voor FIB-4 (mediaan) 1,6, voor ALAT (geom. gemiddelde) 56,8 eenheden/l en voor ASAT (geom. gemiddelde) 46,6 eenheden/l.

In week 72 was semaglutide superieur aan placebo voor genezingsaanvang van steatohepatitis zonder verergering van leverfibrose, voor verbeteringsaanvang van leverfibrose zonder verergering van steatohepatitis en voor genezing van steatohepatitis met verbetering van leverfibrose (zie tabel 3). Behandeling met semaglutide resulteerde ook in een groter en aanhoudend gewichtsverlies en verbeteringen in niet-invasieve levergerelateerde tests in vergelijking met placebo in week 72 (zie tabel 3).

De werkzaamheid werd waargenomen ongeacht leeftijd, geslacht, ras en etnische afkomst, evenals fibrosestadium bij aanvang, leverfunctie, BMI, aanwezigheid van diabetes type 2 en niveau van nierfunctie.

Tabel 3 ESSENCE: Resultaten in week 72

	semaglutide 2,4 mg	placebo
Volledige analyseset (N)	534	266
Genezing van steatohepatitis en geen verergering van leverfibrose¹		
Percentage (%) responders ²	62,9	34,3
Vershil (%-punt) t.o.v. placebo ³ [95%-BI]	28,6 [21,1; 36,2]*	-
Verbetering in leverfibrose en geen verergering van steatohepatitis⁴		
Percentage (%) responders ²	36,8	22,4
Vershil (%-punt) t.o.v. placebo ³ [95%-BI]	14,4 [7,5; 21,3]*	-
Genezing van steatohepatitis en verbetering van leverfibrose⁵		
Percentage (%) responders ²	32,7	16,1
Vershil (%-punt) t.o.v. placebo ³ [95%-BI]	16,5 [10,2; 22,8]*	-
Lichaamsgewicht		
Uitgangswaarde (kg)	95,4	97,6
Verandering (%) t.o.v. uitgangswaarde ⁶	-10,5	-2,0
Vershil (%-punt) t.o.v. placebo ⁶ [95%-BI]	-8,5 [-9,5; -7,4]*	-
Leverstijfheid beoordeeld via TE		
Aantal patiënten in de uitgangssituatie ⁷	417	216
Uitgangswaarde (kPa) ⁸	11,5	11,6
Verandering (%) t.o.v. uitgangswaarde ⁶	-31,1	-13,5
Relatief verschil (%) t.o.v. placebo ⁶ [95%-BI]	-20,4 [-25,9; -14,4]	-
ELF-score		
Uitgangswaarde	10,0	10,0
Verandering t.o.v. uitgangswaarde ⁶	-0,57	0,01
Vershil t.o.v. placebo ⁶ [95%-BI]	-0,57 [-0,68; -0,47]	-
ALAT		
Uitgangswaarde (eenheden/l) ⁸	57,1	56,4
Verandering (%) t.o.v. uitgangswaarde ⁶	-52,1	-22,2
Relatief verschil (%) t.o.v. placebo ⁶ [95%-BI]	-38,5 [-43,4; -33,1]	-
ASAT		
Uitgangswaarde (eenheden/l) ⁸	46,9	45,9
Verandering (%) t.o.v. uitgangswaarde ⁶	-44,9	-17,1
Relatief verschil (%) t.o.v. placebo ⁶ [95%-BI]	-33,5 [-37,9; -28,9]	-

ALAT: alanineaminotransferase , ASAT: aspartaataminotransferase, ELF: verhoogde leverfibrose, TE: transiënte elastografie.

* $p < 0,0001$ (niet-gecorrigeerd 2-zijdig) voor superioriteit.

¹Genezing van steatohepatitis wordt gedefinieerd als een NAS-score (activiteitsscore voor niet-alcoholische leververvetting, NAFLD) van 0–1 voor ontsteking, 0 voor ballooning en elke waarde voor steatose (volgens het Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network [NASH CRN]). Fibrose wordt beoordeeld op de NASH CRN-fibroseschaal van 0 tot 4.

²Ontbrekende observaties werden geïmputeerd met meervoudige imputatie (MI) (*multiple imputation*) op basis van onvoorwaardelijke referentie.

³Geschat met een Cochran-Mantel-Haenszel-toets, gestratificeerd naar diabetesstatus bij aanvang en fibrostatus bij aanvang.

⁴Verbetering van fibrose wordt gedefinieerd als ≥ 1 graad verbetering op de NASH CRN-fibroseschaal. Geen verergering van steatohepatitis wordt gedefinieerd als geen toename t.o.v. de uitgangswaarde in NAS-score voor ballooning, ontsteking, of steatose.

⁵Genezing van steatohepatitis wordt gedefinieerd als een NAS van 0–1 voor ontsteking, 0 voor ballooning en elke waarde voor steatose (volgens NASH CRN). Verbetering van fibrose wordt gedefinieerd als ≥ 1 graad verbetering op de NASH CRN-fibroseschaal.

⁶Geschat aan de hand van een ANCOVA-model met behulp van meervoudige imputatie op basis van onvoorwaardelijke referentie.

⁷Patiënten uit centra met beschikbare apparatuur.

⁸Geometrisch gemiddelde.

Cardiovasculaire veiligheid

Op basis van de bevindingen van de gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde, *event-driven* SELECT-studie, waarin 17.604 patiënten met vastgestelde cardiovasculaire ziekte en een BMI ≥ 27 kg/m² werden geïncludeerd, is er geen aanwijzing voor een nadelig cardiovasculair veiligheidsprobleem met een hazardratio (HR) van 0,80 [0,72; 0,90] [95%-BI] voor *major adverse cardiovascular events* (MACE) — gedefinieerd als een samengesteld eindpunt bestaande uit cardiovasculair overlijden (inclusief onduidelijke doodsoorzaak), niet-fatale myocardinfarcten of niet-fatale beroertes. Elk van de componenten droeg bij aan de reductie van MACE.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Kayshild in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met MASH (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Voorwaardelijke goedkeuring

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten ‘voorwaardelijke toelating’. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

In vergelijking tot het van nature aanwezige GLP-1 heeft semaglutide een verlengde halfwaardetijd van ongeveer 1 week waardoor het geschikt is voor subcutane toediening eenmaal per week. Het belangrijkste mechanisme van verlengde werking is albuminebinding, wat resulteert in verlaagde renale klaring en bescherming tegen metabole afbraak. Bovendien is semaglutide gestabiliseerd tegen afbraak door het DPP-4-enzym.

Absorptie

De gemiddelde steady-state-concentratie van semaglutide volgend op s.c. toediening van de onderhoudsdosis van semaglutide was ongeveer 80 nmol/l bij patiënten met MASH en F2 of F3, gebaseerd op gegevens van een fase 3a-studie, waarbij 90% van de patiënten gemiddelde concentraties

had tussen 52 nmol/l en 122 nmol/l. De steady-state-blootstelling van semaglutide nam proportioneel toe met doses van 0,25 mg tot 2,4 mg eenmaal per week. Steady-state-blootstelling was stabiel in de tijd zoals beoordeeld tot week 72. Vergelijkbare blootstelling werd bereikt met subcutane toediening van semaglutide in de buik, de dij of de bovenarm. De absolute biologische beschikbaarheid van semaglutide bedroeg 89%.

Distributie

Het gemiddelde verdelingsvolume van semaglutide na subcutane toediening bij patiënten met MASH en F2 of F3 was ongeveer 13,7 l. Semaglutide werd in grote mate gebonden aan plasma-albumine (> 99%).

Biotransformatie

Voorafgaand aan de uitscheiding wordt semaglutide in grote mate gemetaboliseerd door proteolytische splitsing van de peptide-hoofdketen en de daaropvolgende bèta-oxidatie van de vetzuur-zijketen. Het enzymneutrale endopeptidase (NEP) is geïdentificeerd als een van de actieve metabole enzymen.

Eliminatie

De primaire excretieroutes van semaglutide-gerelateerd materiaal verlopen via de urine en feces. Ongeveer 3% van de geabsorbeerde dosis werd in de urine als intacte semaglutide uitgescheiden. De klaring van semaglutide bij patiënten met MASH en F2 of F3 was ongeveer 0,05 l/u. Met een eliminatiehalfwaardetijd van ongeveer 1 week is semaglutide nog ongeveer 7 weken na de laatste dosis van 2,4 mg in de circulatie aanwezig.

Specifieke patiëntgroepen

Ouderen

Op basis van gegevens uit fase 2- en fase 3-studies bij patiënten van 18–80 jaar had leeftijd geen invloed op de farmacokinetiek van semaglutide.

Geslacht, ras en etniciteit

Geslacht (494 vrouwen, 326 mannen), ras (wit en anders [641 patiënten], Aziatisch [179 patiënten]), en etnische afkomst (hispanic of latino [137 patiënten], niet-hispanic of -latino [683 patiënten]) hadden geen invloed op de farmacokinetiek van semaglutide op basis van gegevens uit fase 2- en fase 3-studies.

Lichaamsgewicht

Lichaamsgewicht had invloed op de blootstelling aan semaglutide. Een hoger lichaamsgewicht ging gepaard met lagere blootstelling; een verschil van 20% in lichaamsgewicht tussen individuen zal resulteren in een verschil in blootstelling van ongeveer 19%. De wekelijkse dosis van 2,4 mg semaglutide bood adequate systemische blootstelling voor een lichaamsgewichtbereik van 42,7 kg tot 206 kg.

Nierinsufficiëntie

Nierinsufficiëntie had geen klinisch relevante invloed op de farmacokinetiek van semaglutide. Dit werd aangetoond met een enkelvoudige dosis van 0,5 mg semaglutide voor patiënten met verschillende mate van nierinsufficiëntie (mild, matig ernstig, ernstig of patiënten die werden gedialyseerd) ten opzichte van patiënten met een normale nierfunctie. Dit werd ook aangetoond voor patiënten met MASH en mild tot matig ernstige nierinsufficiëntie op basis van gegevens uit fase 2- en fase 3-studies.

Leverinsufficiëntie

Leverinsufficiëntie had geen invloed op de blootstelling aan semaglutide. De farmacokinetiek van semaglutide werd geëvalueerd bij patiënten met verschillende niveaus van leverinsufficiëntie (mild

[Child-Pugh A], matig [Child-Pugh B], ernstig [Child-Pugh C]) en ten opzichte van patiënten met een normale leverfunctie in een onderzoek met een enkelvoudige dosis van 0,5 mg semaglutide.

Leverfibrose

Het stadium van leverfibrose (F1 tot F4c) had geen effect op de blootstelling aan semaglutide op basis van gegevens uit fase 2- en fase 3-studies.

Diabetesstatus

Diabetes type 2 had geen enkele invloed op de blootstelling aan semaglutide op basis van gegevens uit fase 2- en fase 3-studies.

Immunogeniciteit

Ontwikkeling van anti-semaglutide-antilichamen kwam niet vaak voor (zie rubriek 4.8) bij de behandeling met semaglutide en de respons leek geen invloed te hebben op de farmacokinetiek van semaglutide.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van semaglutide bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar met MASH zijn niet onderzocht.

De farmacokinetische eigenschappen voor semaglutide werden beoordeeld in een klinisch onderzoek voor adolescente patiënten in de leeftijd van 12 tot < 18 jaar met obesitas of overgewicht en ten minste één gewichtsgelateerde comorbiditeit (124 patiënten, lichaamsgewicht 61,6 kg tot 211,9 kg). De blootstelling aan semaglutide bij adolescenten was gelijk aan die van volwassenen met obesitas of overgewicht.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Preklinische gegevens duiden niet op speciale risico's voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering of genotoxiciteit.

Niet-letale C-celtumoren in de schildklier van knaagdieren zijn een klasse-effect van GLP-1-receptoragonisten. In 2 jaar durende carcinogeniciteitsonderzoeken bij ratten en muizen veroorzaakte klinisch relevante blootstelling aan semaglutide C-celtumoren in de schildklier. Er zijn geen andere behandelingsgerelateerde tumoren waargenomen. De C-celtumoren bij knaagdieren worden veroorzaakt door een niet-genotoxisch, specifiek GLP-1-receptorgemedieerd mechanisme waarvoor knaagdieren bijzonder gevoelig zijn. De relevantie voor de mens wordt klein geacht, maar kan niet volledig uitgesloten worden.

In vruchtbaarheidsonderzoeken bij ratten had semaglutide geen effect op de paringsprestatie of op de vruchtbaarheid van mannetjesdieren. Bij vrouwtjesratten werden een toename van de oestruscycluslengte en een kleine vermindering van het aantal corpora lutea (ovulaties) waargenomen bij doses die in verband worden gebracht met verlies van lichaamsgewicht bij het moederdier.

In onderzoeken naar embryofetale ontwikkeling bij ratten veroorzaakte semaglutide embryotoxiciteit beneden de klinisch relevante blootstelling. Semaglutide veroorzaakte sterke verlaging van het lichaamsgewicht bij het moederdier en verlaging in overleving en groei van het embryo. Bij foetussen werden belangrijke skelet- en viscerale misvormingen waargenomen, met inbegrip van effecten op lange botten, ribben, wervels, staart, bloedvaten en hersenkamers. Mechanistische evaluaties wezen uit dat de embryotoxiciteit gepaard ging met een GLP-1-receptorgemedieerde aantasting van de voedingsstoffenvoorziening aan het embryo via de vruchtzak van de ratten. Vanwege verschillen in vruchtzakanatomie en -functie bij diersoorten en vanwege het ontbreken van GLP-1-receptorexpressie in de vruchtzak van niet-menselijke primaten, wordt dit mechanisme niet van belang geacht voor de mens. Een direct effect van semaglutide op de foetus kan echter niet worden uitgesloten.

In onderzoeken naar de ontwikkelingstoxiciteit bij konijnen en *cynomolgus*-apen werden bij klinisch relevante blootstellingen verhoogde zwangerschapsverliezen en een lichte toename van foetale

afwijkingen waargenomen. De bevindingen vielen samen met een aanzienlijk gewichtsverlies bij het moederdier van maximaal 16%. Het is niet bekend of deze effecten verband houden met afgenomen voedselconsumptie door het moederdier als direct GLP-1-effect.

Postnatale groei en ontwikkeling werden geëvalueerd bij *cynomolgus*-apen. Pasgeboren dieren waren iets kleiner bij de bevalling, maar herstelden zich tijdens de zoogperiode.

Bij jonge ratten veroorzaakt semaglutide vertraagde seksuele rijping bij zowel de mannetjes als de vrouwtjes. Deze vertragingen hadden geen invloed op de vruchtbaarheid en het voortplantingsvermogen van beide geslachten, noch op het vermogen van de vrouwtjes om de dracht tot een goed einde te brengen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Dinatriumfosfaatdihydraat

Propyleenglycol

Fenol

Zoutzuur (voor pH-aanpassing)

Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Voor ingebruikname: 3 jaar.

Na ingebruikname: 6 weken. Bewaren beneden 30°C of bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Uit de buurt houden van het koelelement.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaar de pen, wanneer deze niet wordt gebruikt, met de pendop erop ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na ingebruikname, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Glaspatroon van 1,5 ml of 3 ml (type I-glas) aan het ene uiteinde afgesloten met een rubberen zuiger (chloorbutyl) en aan het andere uiteinde met een aluminium dop met daarin een gelamineerde rubberen laag (broombutyl/polyisopreen). De patroon is gemonteerd in een voorgevulde wegwerpen gemaakt van polypropyleen, polyoxymethyleen, polycarbonaat en acrylonitril-butadien-styreen.

Verpakkingsgrootte van 1 voorgevulde pen en 4 NovoFine Plus-wegwerpnaalden.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Kayshild mag niet worden gebruikt als de oplossing niet helder en kleurloos is.
De pen mag niet meer worden gebruikt als hij bevroren is geweest.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

De pen is voor meervoudig gebruik. Hij bevat vier (4) doses. Nadat de 4 doses zijn geïnjecteerd, kan er nog oplossing over zijn in de pen ondanks dat de toediening correct is uitgevoerd. Eventuele overgebleven oplossing is onvoldoende voor een dosis en de pen moet worden weggegooid.

De patiënt moet worden aangeraden om na elke injectie de injectienaald overeenkomstig de lokale voorschriften weg te gooien en de Kayshild-pen zonder injectienaald erop te bewaren. Zo worden verstopte naalden, besmetting, infectie, lekkage van de oplossing en onnauwkeurige dosering voorkomen.

De pen is alleen voor gebruik door één persoon.

Kayshild kan worden toegediend met wegwerpnaalden van 30G, 31G, en 32G met een maximale lengte van 8 mm.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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 VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA
TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE
VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

**A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANTEN
VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

**B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN
GEBRUIK**

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

**C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE
HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**

• **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in Artikel 9 van Richtsnoer (EC) No 507/2006 en de vergunninghouder dient daarom elke 6 maanden een periodiek veiligheidsverslag in te dienen.

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP)

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Studie naar de effectiviteit uitgevoerd na verlening van de handelsvergunning (Post-authorisation efficacy study, PAES): NN9931-4553 (ESSENCE) Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van semaglutide bij volwassenen met niet-cirrotische metabole dysfunctie-geassocieerde steatohepatitis (MASH) met matige tot gevorderde leverfibrose (fibroestadia F2 tot F3), zal de vergunninghouder de eindresultaten indienen van NN9931-4553 (ESSENCE), een fase 3-, dubbelblinde, gerandomiseerde, placebogecontroleerde studie.	31 dec 2029

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kayshild 0,25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
semaglutide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 1 mg semaglutide in 1,5 ml (0,68 mg/ml)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumfosfaatdihydraat, propyleenglycol, fenol, zoutzuur/natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), water voor injecties. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

oplossing voor injectie

FlexTouch

1 pen en 4 wegwerpnaalden (1 pen = 4 doses)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

subcutaan gebruik

eenmaal per week

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Gebruik Kayshild eenmaal per week

Noteer de gekozen weekdag waarop u injecteert

Ik injecteerde mijn wekelijkse dosis op de onderstaande data

--	--	--	--

Hier openen

Hier omhoog trekken

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

De pen niet bewaren met de naald erop.
Alleen voor gebruik door één persoon.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Na ingebruikname van de pen bewaren beneden 30°C of in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Laat de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.
Gooi de pen 6 weken na ingebruikname weg.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2019/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

kayshild 0,25 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kayshild 0,25 mg injectie
FlexTouch
semaglutide
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

subcutaan gebruik
eenmaal per week

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1,5 ml
(4 doses)

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kayshild 0,5 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
semaglutide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 2 mg semaglutide in 3 ml (0,68 mg/ml)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumfosfaatdihydraat, propyleenglycol, fenol, zoutzuur/natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), water voor injecties. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

oplossing voor injectie

FlexTouch

1 pen en 4 wegwerpnaalden (1 pen = 4 doses)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

subcutaan gebruik

eenmaal per week

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Gebruik Kayshild eenmaal per week

Noteer de gekozen weekdag waarop u injecteert

Ik injecteerde mijn wekelijkse dosis op de onderstaande data

Hier openen

Hier omhoog trekken

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

De pen niet bewaren met de naald erop.
Alleen voor gebruik door één persoon.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Na ingebruikname van de pen bewaren beneden 30°C of in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Laat de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.
Gooi de pen 6 weken na ingebruikname weg.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2019/002

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

kayshild 0,5 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kayshild 0,5 mg injectie
FlexTouch
semaglutide
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

subcutaan gebruik
eenmaal per week

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 ml
(4 doses)

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kayshild 1 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
semaglutide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 4 mg semaglutide in 3 ml (1,34 mg/ml)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumfosfaatdihydraat, propyleenglycol, fenol, zoutzuur/natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), water voor injecties. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

oplossing voor injectie

FlexTouch

1 pen en 4 wegwerpnaalden (1 pen = 4 doses)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

subcutaan gebruik

eenmaal per week

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Gebruik Kayshild eenmaal per week

Noteer de gekozen weekdag waarop u injecteert

Ik injecteerde mijn wekelijkse dosis op de onderstaande data

Hier openen

Hier omhoog trekken

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

De pen niet bewaren met de naald erop.
Alleen voor gebruik door één persoon.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Na ingebruikname van de pen bewaren beneden 30°C of in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Laat de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.
Gooi de pen 6 weken na ingebruikname weg.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2019/003

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kayshild 1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kayshild 1 mg injectie
FlexTouch
semaglutide
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

subcutaan gebruik
eenmaal per week

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 ml
(4 doses)

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Kayshild 1,7 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
semaglutide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 6,8 mg semaglutide in 3 ml (2,27 mg/ml)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumfosfaatdihydraat, propyleenglycol, fenol, zoutzuur/natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), water voor injecties. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

oplossing voor injectie

FlexTouch

1 pen en 4 wegwerpnaalden (1 pen = 4 doses)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

subcutaan gebruik

eenmaal per week

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Gebruik Kayshild eenmaal per week

Noteer de gekozen weekdag waarop u injecteert

Ik injecteerde mijn wekelijkse dosis op de onderstaande data

Hier openen

Hier omhoog trekken

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

De pen niet bewaren met de naald erop.
Alleen voor gebruik door één persoon.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Na ingebruikname van de pen bewaren beneden 30°C of in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Laat de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.
Gooi de pen 6 weken na ingebruikname weg.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2019/004

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kayshild 1,7 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kayshild 1,7 mg injectie
FlexTouch
semaglutide
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

subcutaan gebruik
eenmaal per week

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 ml
(4 doses)

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Kayshild 2,4 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
semaglutide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke voorgevulde pen bevat 9,6 mg semaglutide in 3 ml (3,2 mg/ml)

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: dinatriumfosfaatdihydraat, propyleenglycol, fenol, zoutzuur/natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), water voor injecties. Zie de bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

oplossing voor injectie

FlexTouch

1 pen en 4 wegwerpnaalden (1 pen = 4 doses)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Subcutaan gebruik
eenmaal per week

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Gebruik Kayshild eenmaal per week

Noteer de gekozen weekdag waarop u injecteert

Ik injecteerde mijn wekelijkse dosis op de onderstaande data

Hier openen

Hier omhoog trekken

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWINGEN, INDIEN NODIG

De pen niet bewaren met de naald erop.
Alleen voor gebruik door één persoon.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Na ingebruikname van de pen bewaren beneden 30°C of in de koelkast. Niet in de vriezer bewaren.
Laat de pendop op de pen ter bescherming tegen licht.
Gooi de pen 6 weken na ingebruikname weg.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/26/2019/005

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

kayshild 2,4 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VOORGEVULDE PEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Kayshild 2,4 mg injectie
FlexTouch
semaglutide
s.c.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

subcutaan gebruik
eenmaal per week

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 ml
(4 doses)

6. OVERIGE

Novo Nordisk A/S

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Kayshild 0,25 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Kayshild 0,5 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Kayshild 1 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Kayshild 1,7 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
Kayshild 2,4 mg oplossing voor injectie in een voorgevulde pen
semaglutide

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Kayshild en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Kayshild en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Kayshild?

Kayshild is een geneesmiddel dat de werkzame stof semaglutide bevat. Het wordt gebruikt in combinatie met dieet en lichaamsbeweging voor de behandeling van volwassenen met metabole disfunctie-geassocieerde steatohepatitis (MASH). Dit geneesmiddel wordt gebruikt bij volwassenen met matige tot gevorderde littekenvorming in de lever (leverfibrose) zonder ernstige, blijvende littekenvorming (cirrose). MASH is een ziekte waarbij vet zich ophoopt in de lever. Dit kan zorgen voor ontsteking, leverschade en ontwikkeling van littekenweefsel.

De werkzame stof in Kayshild, semaglutide, is vergelijkbaar met een natuurlijk hormoon met de naam 'glucagon-like peptide-1' (GLP-1). In de lever werkt het door leverschade te verminderen. Dit komt waarschijnlijk door verbeteringen van metabolische factoren, zoals gewichtsverlies, verbeterde bloedsuikerspiegel en lipidenconcentratie, en minder ontsteking.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel gebruikt.

Het gebruik van dit middel wordt niet aanbevolen als u:

- diabetes type 1 heeft (suikerziekte);
- nieren heeft die erg slecht werken;
- een lever heeft die slecht tot erg slecht werkt en als u MASH heeft;
- een hart heeft dat erg slecht werkt (ernstig hartfalen);
- een ziekte aan het oog heeft dat ontstaat door suikerziekte (retinopathie).

Er is weinig ervaring met dit middel bij patiënten:

- van 75 jaar en ouder;
- met een lever die slecht tot erg slecht werkt;
- met ontstekingsziekte van de darmen;
- met MASH en een *Body Mass Index* (BMI) van minder dan 25 kg/m² (of een BMI van minder dan 23 kg/m² voor Aziatische mensen).

Overleg met uw arts als een van de bovengenoemde zaken op u van toepassing is.

Als u weet dat u een operatie moet ondergaan waarbij u onder narcose zal worden gehouden (slapen), vertel het uw arts dan dat u Kayshild gebruikt.

- **Uitdroging**

Tijdens de behandeling met dit middel kunt u last krijgen van misselijk zijn, overgeven, of diarree. Deze bijwerkingen kunnen uitdroging (vochtverlies) veroorzaken. Het is belangrijk dat u veel drinkt om uitdroging te voorkomen. Dit is vooral belangrijk als u nierklachten heeft. Neem contact op met uw arts als u vragen heeft of als u zich zorgen maakt.

- **Ontsteking van de alvleesklier**

Neem direct contact op met een arts als u ernstige en aanhoudende pijn in de maagstreek heeft (zie rubriek 4). Dit kan wijzen op een ontstoken alvleesklier (acute pancreatitis).

- **Mensen met diabetes type 2**

Dit middel kan niet worden gebruikt als vervanging van insuline. Gebruik dit middel niet in combinatie met andere geneesmiddelen die GLP-1-receptoragonisten bevatten (zoals liraglutide, dulaglutide, exenatide of lixisenatide).

- **Lage bloedsuiker (hypoglykemie)**

Als u dit middel samen met een sulfonylureumderivaat of insuline gebruikt, kan dit het risico op een lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie) vergroten. Zie rubriek 4 voor de waarschuwingsverschijnselen van een lage bloedsuikerspiegel. Uw arts kan u vragen uw bloedsuikerspiegel te controleren. Dit zal uw arts helpen te beslissen of de dosis van het sulfonylureumderivaat of de insuline aangepast moet worden om het risico op lage bloedsuiker te verlagen.

- **Een ziekte aan het oog dat ontstaat door suikerziekte (retinopathie)**

Als u een ziekte aan het oog heeft dat ontstaat door suikerziekte en insuline gebruikt, kan dit geneesmiddel zorgen voor een verslechtering van uw zicht. Hiervoor kan behandeling nodig zijn. Snelle verbeteringen in de bloedsuikerregulatie kunnen zorgen voor een tijdelijke verergering van een oogziekte door diabetes. Neem contact op met uw arts als u een diabetische oogziekte heeft en u bij het gebruiken van dit geneesmiddel last krijgt van oogklachten.

- **Plotselinge veranderingen in uw zicht**
Ziet u plotseling niets meer of ziet u snel minder tijdens de behandeling met dit middel? Neem dan direct contact op met uw arts voor advies. Dit wordt misschien veroorzaakt door een zeer zeldzame bijwerking met de naam niet-arteritische anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION) (zie rubriek 4: 'Ernstige bijwerkingen'). Uw arts kan u doorverwijzen voor een oogonderzoek en misschien moet u stoppen met de behandeling met dit middel.
- **Patiënten met vertraagde maaglediging (gastroparese)**
Blijft eten langer in uw maag zitten dan normaal (gastroparese)? Dan kan het gebruik van dit middel zorgen voor ernstige of hevige maag-darmklachten. Neem contact op met uw arts voordat u dit middel gebruikt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

De veiligheid en werkzaamheid van dit middel bij kinderen en jongeren tot 18 jaar zijn niet onderzocht. Het wordt niet aanbevolen dit geneesmiddel te gebruiken bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast dit middel nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Neem in het bijzonder contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige als u medicijnen gebruikt die het volgende bevatten:

- warfarine of andere via de mond ingenomen (orale) geneesmiddelen die uw bloedstolling verlagen (orale antistollingsmiddelen). Begint u met de behandeling met bijvoorbeeld warfarine of soortgelijke middelen? Dan kunnen bloedonderzoeken om het stollingsvermogen van uw bloed te testen vaker noodzakelijk zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap omdat het niet bekend is of het schadelijk is voor uw ongeboren kind. Daarom wordt aanbevolen om een middel te gebruiken dat ervoor zorgt dat u niet zwanger wordt (voorbehoedsmiddelen) tijdens het gebruik van dit geneesmiddel. Wilt u zwanger worden? Dan moet u minstens twee maanden van tevoren stoppen met het gebruik van dit geneesmiddel. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden terwijl u dit geneesmiddel gebruikt? Neem dan direct contact op met uw arts want uw behandeling moet dan worden stopgezet.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u borstvoeding geeft omdat het niet bekend is of het in de moedermelk terechtkomt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel heeft waarschijnlijk geen invloed op hoe goed u kunt rijden en machines kunt gebruiken. Sommige patiënten kunnen zich duizelig voelen bij het gebruik van dit middel, vooral tijdens de eerste 4 maanden van de behandeling (zie rubriek 4). Mocht u zich duizelig voelen, wees dan extra voorzichtig tijdens het autorijden en het gebruik van machines. Neem voor meer informatie contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Mensen met diabetes type 2

Als u dit middel in combinatie met een sulfonyleureumderivaat of insuline gebruikt, kunt u een laag bloedsuiker (hypoglykemie) krijgen. Hierdoor kunt u zich moeilijker concentreren. Rijd geen auto of gebruik geen machines wanneer u klachten van een laag bloedsuiker krijgt. Zie rubriek 2 'Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?' voor informatie over een verhoogd risico op een laag bloedsuiker en rubriek 4 voor de waarschuwingsverschijnselen van een laag bloedsuiker. Neem contact op met uw arts voor meer informatie.

Kayschild bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Neem dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoeveel van dit middel moet u gebruiken?

De aanbevolen dosis is 2,4 mg eenmaal per week.

Uw behandeling wordt gestart met een lage dosis die 16 weken lang in stapjes (geleidelijk) wordt verhoogd.

- Wanneer u begint met het gebruik van dit middel, is de startdosis 0,25 mg eenmaal per week.
- Uw arts zal u instructies geven om uw dosis in stapjes (geleidelijk) elke 4 weken te verhogen tot u de aanbevolen dosis van 2,4 mg eenmaal per week heeft bereikt.
- Wanneer u de aanbevolen dosis van 2,4 mg heeft bereikt, mag u deze dosis niet verder verhogen.
- Krijgt u veel last van misselijk zijn of overgeven? Overleg dan met uw arts over het uitstellen van dosisverhoging of over verlaging naar de vorige dosis, totdat de klachten minder worden.

Meestal zult u de volgende tabel moeten aanhouden.

Dosisverhoging	Wekelijkse dosis
Week 1–4	0,25 mg
Week 5–8	0,5 mg
Week 9–12	1 mg
Week 13–16	1,7 mg
Vanaf week 17	2,4 mg

Uw arts zal uw behandeling regelmatig controleren.

Hoe wordt dit middel toegediend?

Dit middel wordt toegediend als een injectie onder de huid (subcutane injectie). Injecteer het niet in een ader of een spier.

- De beste plaatsen om de injectie te geven, zijn de voorzijde van uw bovenarm, bovenbenen of buik.
- Voordat u de pen voor de eerste keer gebruikt, laat uw arts, apotheker of verpleegkundige u zien hoe u de pen moet gebruiken.

Gedetailleerde instructies voor het gebruik van de pen vindt u aan de andere kant van deze bijsluiter.

Mensen met diabetes type 2

Vertel het uw arts als u diabetes type 2 heeft. Uw arts kan de dosis van uw geneesmiddelen voor diabetes aanpassen om te voorkomen dat u een laag bloedsuiker krijgt.

Wanneer gebruikt u dit middel?

- Gebruik dit middel eenmaal per week. Als het mogelijk is elke week op dezelfde dag.
- U kunt uzelf op elk moment van de dag injecteren. U hoeft geen rekening te houden met maaltijden.

Als het nodig is, kunt u de dag van uw wekelijkse injectie van dit middel veranderen. Zolang het maar minstens 3 dagen na uw laatste injectie van dit middel is geweest. Na het selecteren van een nieuwe toedieningsdag, moet de dosering eenmaal per week worden voortgezet.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Neem direct contact op met uw arts. U kunt bijwerkingen krijgen, zoals misselijk zijn, overgeven of diarree, wat kan zorgen voor uitdroging (vochtverlies).

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Bent u een dosis vergeten te injecteren en:

- is het 5 dagen of korter geleden dat u dit middel had moeten gebruiken? Gebruik het dan zodra u zich dat herinnert. Vervolgens injecteert u uw volgende dosis zoals gewoonlijk op uw geplande dag.
- is het langer dan 5 dagen geleden dat u dit middel had moeten gebruiken? Sla dan de gemiste dosis over. Vervolgens injecteert u uw volgende dosis zoals gewoonlijk op uw volgende geplande dag.

Gebruik geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Stop het gebruik van dit middel niet zonder dit met uw arts te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Ernstige bijwerkingen

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Problemen (complicaties) door een ziekte aan het oog dat ontstaat door suikerziekte (diabetische retinopathie). Heeft u diabetes? Informeer dan uw arts als u tijdens de behandeling met dit geneesmiddel oogklachten krijgt, zoals veranderingen in het zien.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- Ontstoken alvleesklier (acute pancreatitis). Klachten bij een ontstoken alvleesklier zijn onder meer ernstige en langdurige pijn in uw maag, welke kan uitstralen naar uw rug. U moet direct contact opnemen met uw arts als u deze klachten ervaart.

Zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 1.000 gebruikers):

- Ernstige allergische reacties (anafylactische reacties, angio-oedeem). Schakel direct medische hulp in en informeer uw arts zo snel mogelijk als u klachten krijgt zoals moeite met ademen, zwelling, een licht gevoel in het hoofd, snelle hartslag, zweten en flauwvallen (verlies van bewustzijn) of snelle zwelling onder de huid op plaatsen zoals het gezicht, de keel, de armen en de benen. Dit kan levensbedreigend zijn als door opzwellen van de keel de luchtweg wordt afgesloten.

Zeer zelden (komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers)

- een medische aandoening van het oog met de naam niet-arteritische anterieure ischemische opticusneuropathie (NAION). Deze ziekte kan ervoor zorgen dat u, zonder enige pijn, minder of niets meer ziet met één van uw ogen. Neem direct contact op met uw arts als u merkt dat u plotseling niets meer ziet of langzaam minder goed ziet (zie rubriek 2: 'Plotselinge veranderingen in uw zicht').

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

- Verstopping van de darmen. Een ernstige vorm van verstopping met daarbij klachten zoals buikpijn, een opgeblazen gevoel, overgeven, enzovoort.

Andere bijwerkingen

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- hoofdpijn
- misselijk zijn
- overgeven
- diarree
- verstopping (obstipatie)
- buikpijn
- zich zwak of moe voelen

– deze komen vooral voor tijdens dosisverhoging en verdwijnen meestal na enige tijd.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- duizeligheid
- maagklachten of problemen met eten verteren (spijsverteringsmoeilijkheden)
- boeren
- gasvorming (flatulentie of winderigheid)
- opgeblazen gevoel in de maag
- ontstoken maag (gastritis) - de klachten kunnen zijn: maagpijn, misselijk zijn of overgeven
- reflux of brandend maagzuur - ook wel gastro-oesofageale refluxziekte genoemd
- galstenen
- haaruitval
- reacties op de injectieplaats
- meer of minder gevoel in de huid
- eten blijft langer dan normaal in de maag (vertraagde maaglediging)
- verhoging van alvleesklierenzymen (zoals lipase) aangetoond in bloedonderzoeken
- ontsteking van de maag en darmen (gastro-enteritis)
- lage bloeddruk
- eten en drinken smaakt anders dan normaal
- lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie) bij patiënten met diabetes type 2.

De waarschuwingsverschijnselen van een lage bloedsuiker kunnen plotseling opkomen. Dit kunnen zijn: koud zweet, koele bleke huid, hoofdpijn, snelle hartslag, misselijk zijn of erg hongerig zijn, veranderingen in het zien, zich slaperig of zwak voelen, zich nerveus, angstig of verward voelen, moeite hebben met concentreren of trillen.

Uw arts zal u vertellen hoe u lage bloedsuiker moet behandelen en wat u moet doen als u deze waarschuwingsverschijnselen krijgt.

Lage bloedsuiker ontstaat waarschijnlijk eerder als u ook een sulfonylureumderivaat of insuline gebruikt. Uw arts zal de dosis van deze geneesmiddelen mogelijk verlagen voordat u start met het gebruik van dit middel.

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- snelle hartslag
- verhoging van alvleesklierenzymen (zoals amylase) aangetoond in bloedonderzoeken
- duizelig zijn of een licht gevoel in het hoofd bij het opstaan of rechtop gaan zitten vanwege een daling van de bloeddruk.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de pen en op het kartonnen doosje na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor ingebruikname

Bewaren in de koelkast (2°C-8°C). Niet in de vriezer bewaren. Uit de buurt houden van het koelelement.

Tijdens het gebruik

- Als u de pen beneden 30°C of in de koelkast (2°C-8°C) (niet in de buurt van het koelelement) bewaart, kunt u deze 6 weken bewaren. Kayshild niet in de vriezer bewaren. Als het middel bevroren is geweest, mag het niet meer worden gebruikt.
- Bewaar de pen wanneer u deze niet gebruikt met de pendop erop ter bescherming tegen licht.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u merkt dat de oplossing niet helder en kleurloos is.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is semaglutide.

Kayshild 0,25 mg oplossing voor injectie

Elke voorgevulde pen bevat 1 mg semaglutide in 1,5 ml (0,68 mg/ml).

Kayshild 0,5 mg oplossing voor injectie

Elke voorgevulde pen bevat 2 mg semaglutide in 3 ml (0,68 mg/ml).

Kayshild 1 mg oplossing voor injectie

Elke voorgevulde pen bevat 4 mg semaglutide in 3 ml (1,34 mg/ml).

Kayshild 1,7 mg oplossing voor injectie

Elke voorgevulde pen bevat 6,8 mg semaglutide in 3 ml (2,27 mg/ml).

Kayshild 2,4 mg oplossing voor injectie

Elke voorgevulde pen bevat 9,6 mg semaglutide in 3 ml (3,2 mg/ml).

- De andere stoffen in dit middel zijn dinatriumfosfaatdihydraat, propyleenglycol, fenol, zoutzuur/natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), water voor injecties. Zie ook rubriek 2 'Kayshild bevat natrium' voor informatie over natrium.

Hoe ziet Kayshild eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Kayshild is een heldere en kleurloze oplossing voor injectie in een voorgevulde pen voor eenmalig gebruik.

Elke voorgevulde pen bevat vier (4) doses. Na de 4 doses te hebben geïnjecteerd, kan er nog oplossing in de pen over zijn ondanks een juiste toediening. Eventuele overgebleven oplossing is onvoldoende voor een dosis en de pen moet worden weggegooid.

1 voorgevulde pen en 4 NovoFine Plus-wegwerpnaalden.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

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

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

Instructies voor het gebruik van Kayshild

Lees deze instructies altijd heel goed door voordat u uw eenmaal wekelijkse Kayshild-pen gaat gebruiken. Bespreek met uw arts, verpleegkundige of apotheker hoe u Kayshild op de juiste manier injecteert.

De Kayshild-pen is een pen met een draaibare dosisinstelknop. Het **bevat 4 doses van de aan u voorgeschreven dosis Kayshild. Dit komt overeen met 4 keer eenmaal per week gebruik.**

Gebruik de tabel op de flap aan de binnenkant van de doos om bij te houden hoeveel injecties u heeft toegediend en hoeveel doses er nog in uw pen zitten.

Kayshild is beschikbaar in 5 verschillende pennen. Elke pen bevat een van de volgende voorgeschreven doses semaglutide:

0,25 mg

0,5 mg

1 mg

1,7 mg

2,4 mg

Controleer altijd eerst het etiket van uw pen om er zeker van te zijn dat deze de aan u voorgeschreven dosis Kayshild bevat.

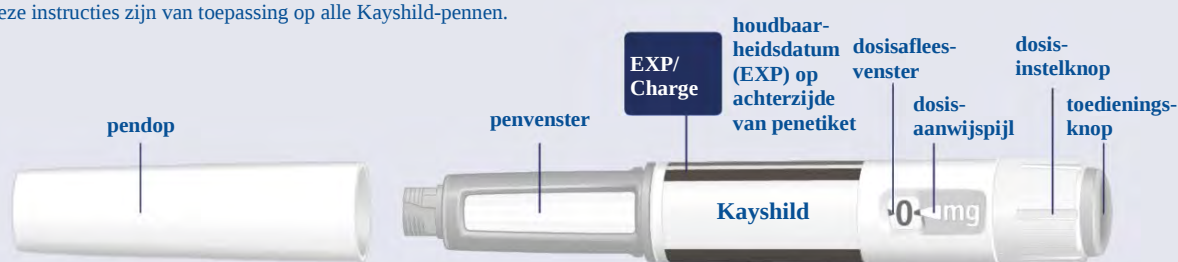
Uw pen is ontworpen voor gebruik met wegwerpnaalden met een dikte van 30G, 31G of 32G en een maximale lengte van 8 mm.

De verpakking bevat:

- Kayshild-pen
- 4 NovoFine Plus-naalden
- bijsluiter

Kayshild-pen (voorbeeld)

Let op: Uw pen kan een andere grootte hebben en uw penetiket kan een andere kleur hebben dan de pen op de afbeeldingen. Deze instructies zijn van toepassing op alle Kayshild-pennen.



NovoFine Plus-naald (voorbeeld)

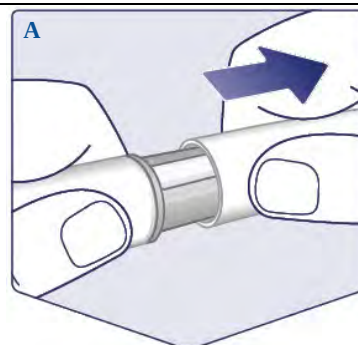


1. Uw pen van een nieuwe naald voorzien

Controleer de naam en dosis van uw pen om er zeker van te zijn dat deze de aan u voorgeschreven dosis Kayshild bevat.

Haal de pendop van de pen.

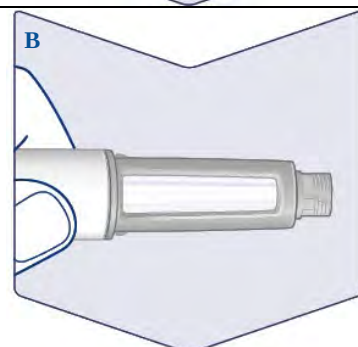
(Zie afbeelding A).



Controleer of de oplossing in uw pen helder en kleurloos is.

Kijk door het penvenster. Als Kayshild er troebel of gekleurd uitziet, mag u de pen niet gebruiken.

(Zie afbeelding B).

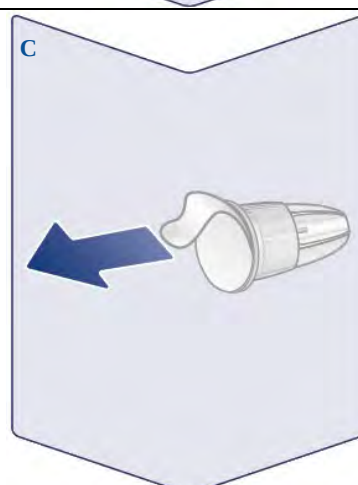


Gebruik voor elke injectie altijd een nieuwe naald.

Bent u toe aan het toedienen van uw injectie? **Neem dan een naald.** Controleer het papieren afdekplaatje en het buitenste naaldkapje op beschadigingen. Is er een beschadiging te zien? Dan is de naald misschien niet meer vrij van ziektekiemen (steriliteit). Gooi dan de naald weg en gebruik een nieuwe naald.

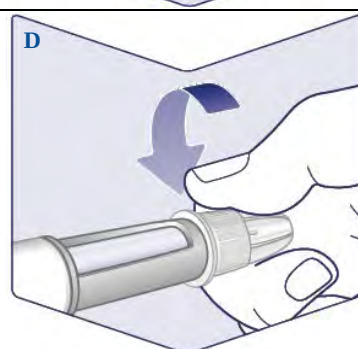
Verwijder het papieren afdekplaatje.

(Zie afbeelding C).



Druk de naald recht op de pen. Draai deze vast.

(Zie afbeelding D).



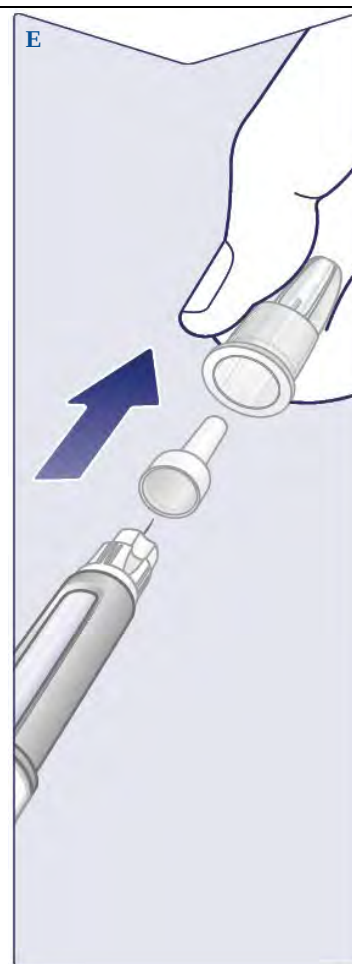
Er zit een naaldkapje en naalddopje op de naald. U moet beide verwijderen. Als u niet beide verwijdert dan injecteert u geen Kayshild.

Haal het buitenste naaldkapje eraf en bewaar het voor later. U heeft het na de injectie nodig om de naald veilig van de pen af te halen.

Haal het binnenste naalddopje eraf en gooi het weg. Er kan een druppel Kayshild aan de naaldpunt verschijnen. Als u een nieuwe pen voor het eerst gebruikt, moet u nog steeds de toevoer controleren. Zie **‘Controleer bij elke nieuwe pen de toevoer’**.

Gebruik nooit een verbogen of beschadigde naald. Zie **‘Over uw naalden’** onder deze instructies voor meer informatie over het gebruik van naalden.

(Zie afbeelding E).



Controleer bij elke nieuwe pen de toevoer

Als uw Kayshild-pen al in gebruik is, ga dan naar **‘2. Uw dosis instellen’**.

Controleer de toevoer van Kayshild alleen voordat u uw **eerste injectie met elke nieuwe pen uitvoert**.

Draai de dosisinstelknop totdat de controlestreep verschijnt (■ ■ ■).

(Zie afbeelding F).



Controleer of de controlestreep op één lijn staat met de dosisaanwijspijl.

(Zie afbeelding G).

G



De toevoer controleren

Houd de pen met de naald omhoog gericht.

Druk de toedieningsknop in en houd deze ingedrukt tot het dosisafleesvenster weer op **0** staat.

De **0** moet op één lijn staan met de dosisaanwijspijl.

Er moet nu een druppel Kayshild aan de naaldpunt verschijnen. Deze druppel geeft aan dat uw pen klaar is voor gebruik.

Als er geen druppel verschijnt, controleer de toevoer dan opnieuw. **Dit mag slechts 2 keer worden gedaan.**

Als er dan nog steeds geen druppel verschijnt, **vervang de naald dan en controleer de toevoer nog eens.**

Gebruik de pen niet als er dan nog steeds geen druppel Kayshild verschijnt.

(Zie afbeelding H).

H



2. Uw dosis instellen

Draai de dosisinstelknop tot het **dosisaflaesvenster stopt** en de aan u **voorgeschreven dosis weergeeft**.

(Zie afbeelding I).



De streepjeslijn (I) op het dosisaflaesvenster leidt naar uw dosis.

De dosisinstelknop maakt een ander klikgeluid als deze naar voren, naar achteren of voorbij uw dosis wordt gedraaid. U hoort elke keer als u de dosisinstelknop draait een 'klik'. Stel de dosis niet in door het aantal klikken dat u hoort te tellen.

(Zie afbeelding J).

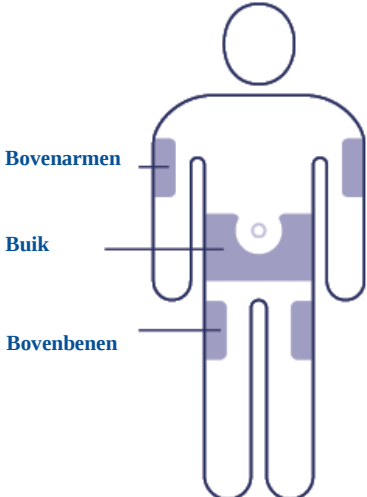
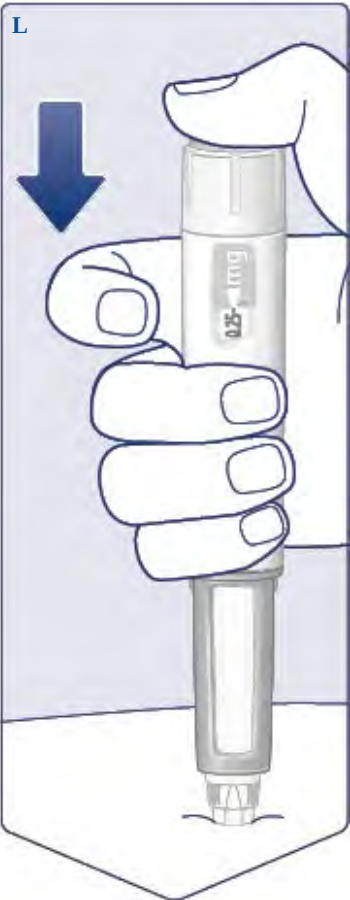


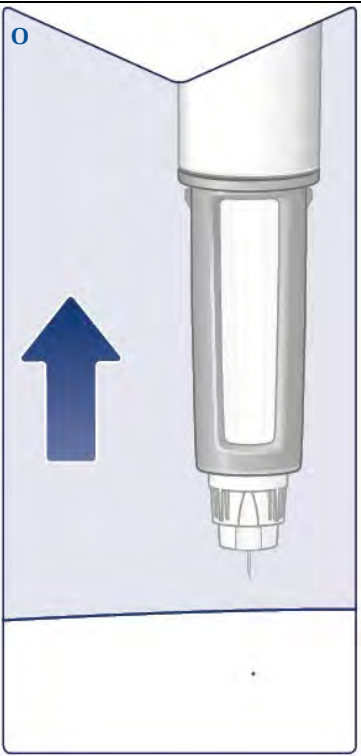
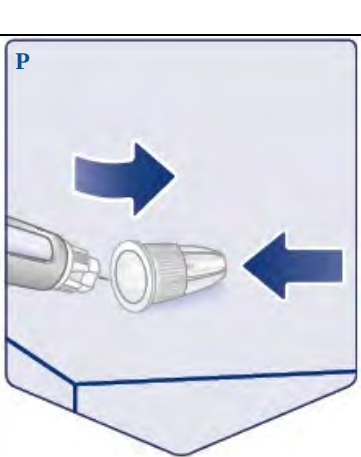
Als de aan u voorgeschreven dosis op één lijn staat met de dosisaanwijspijl, heeft u uw dosis geselecteerd. In deze afbeelding wordt de dosis **0.25 mg** weergegeven als een voorbeeld.

Als het dosisaflaesvenster stopt voordat het de aan u voorgeschreven dosis aangeeft, zie dan het gedeelte '**Heeft u nog genoeg Kayshild?**' onder deze instructies.

(Zie afbeelding K).



Uw injectieplaats kiezen Kies uit uw bovenarmen, bovenbenen of uw buik (houd een afstand van 5 cm tot uw navel). U kunt elke week in hetzelfde lichaamsdeel injecteren, maar zorg ervoor dat u dit niet op dezelfde plek als de vorige keer doet.	 The diagram shows a human silhouette with three areas highlighted in purple: the upper arms (labeled 'Bovenarmen'), the abdomen (labeled 'Buik'), and the upper thighs (labeled 'Bovenbenen').
3. Uw dosis injecteren Steek de naald in uw huid. Zorg dat u het dosisaflaesvenster kunt zien. Bedek het niet met uw vingers. Hierdoor kan de injectie worden onderbroken. (Zie afbeelding L).	 Illustration L shows a hand holding a pen injector. A blue arrow points downwards, indicating the direction of insertion into the skin.
Druk de toedieningsknop in en houd deze ingedrukt tot het dosisaflaesvenster weer op -0- staat. (Zie afbeelding M). Houd de toedieningsknop ingedrukt met de naald in uw huid en tel langzaam tot 6. De -0- moet op één lijn staan met de dosisaanwijspijl. U hoort of voelt mogelijk een klik als het dosisaflaesvenster weer op -0- staat. (Zie afbeelding N).	 Illustration M is a close-up of the dosing window, showing the number '0' and the unit 'mg'.

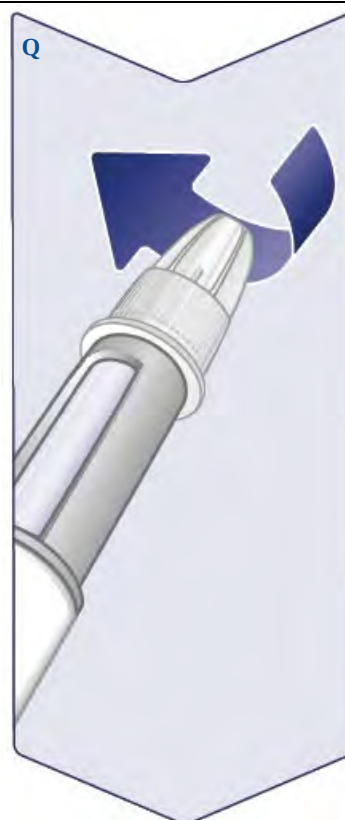
	N Tel langzaam 1-2-3-4-5-6 
Verwijder de naald uit uw huid. Als de naald eerder uit de huid getrokken wordt, kan er een straaltje Kayshild uit de naaldpunt komen en is niet de volledige dosis geïnjecteerd. Als de injectieplaats gaat bloeden, drukt u er zachtjes op om het bloeden te stoppen. Na injecteren ziet u mogelijk een druppel Kayshild aan de naaldpunt. Dit is normaal en heeft geen invloed op uw dosis. (Zie afbeelding O).	O 
4. Na uw injectie Leg het buitenste naaldkapje op een vlakke ondergrond en leid de naaldpunt erin, zonder de naald of het kapje met uw vingers aan te raken. Als de naald bedekt is, drukt u voorzichtig het buitenste naaldkapje volledig op de naald. (Zie afbeelding P).	P 

Schroef de naald los en gooi deze op zorgvuldige wijze weg zoals verteld door uw arts, verpleegkundige, apotheker of de plaatselijke overheden.

Probeer nooit het binnenste naalddopje terug op de naald te plaatsen. U zou uzelf kunnen prikken aan de naald.

Gooi na iedere injectie altijd de naald direct weg om verstopte naalden, besmetting, infectie, en onnauwkeurige dosering te voorkomen. **Bewaar uw pen nooit met de naald erop.**

(Zie afbeelding Q).



Plaats de pendop terug op uw pen na elk gebruik. Zo beschermt u het geneesmiddel tegen licht.

(Zie afbeelding R).



Als de pen leeg is, gooi de pen dan weg zonder een naald erop, zoals verteld door uw arts, verpleegkundige, apotheker of plaatselijke overheden.

De pendop en de lege doos kunnen met het huishoudelijk afval worden weggegooid.

Over uw naalden	
Hoe herkent u een verstopte of beschadigde naald • Heeft u meerdere keren achter elkaar de toedieningsknop ingedrukt? En komt het dosisafleesvenster niet op 0 te staan? Dan heeft u misschien een verstopte of beschadigde naald gebruikt. • In dat geval heeft u geen Kayshild toegediend gekregen, zelfs niet als het getal in het dosisafleesvenster is veranderd ten opzichte van de dosis die u oorspronkelijk had ingesteld. Hoe te handelen bij een verstopte naald Vervang de naald zoals beschreven in ‘1. Uw pen van een nieuwe naald voorzien’ en ga naar ‘2. Uw dosis instellen’.	
Uw pen onderhouden	
Behandel uw pen met de nodige zorg. Ruwe omgang of onjuist gebruik kan onnauwkeurige dosering veroorzaken. In dat geval kan Kayshild niet goed werken. • Zie de andere kant van deze bijsluiter voor de bewaaromstandigheden van uw pen. • Kayshild dat aan direct zonlicht is blootgesteld, mag u niet injecteren. • Zorg dat Kayshild niet bevriest en injecteer nooit Kayshild dat bevroren is geweest. Gooi de pen weg. • Laat de pen niet vallen of tegen een hard oppervlak stoten. • Probeer de pen niet opnieuw te vullen. Als de pen eenmaal leeg is, moet deze worden weggegooid. • Probeer uw pen niet te repareren of uit elkaar te halen. • Stel uw pen niet bloot aan stof, vuil of vocht. • Uw pen niet afwassen, onderdompelen of smeren. Als het nodig is, kunt u de pen schoon maken met een mild afwasmiddel op een vochtige doek.	
Heeft u nog genoeg Kayshild?	
Als het dosisafleesvenster stopt voordat het de voorgeschreven dosis aangeeft, is er onvoldoende Kayshild over voor een volledige dosis. Gooi de pen weg en gebruik een nieuwe Kayshild-pen.	
 Belangrijke informatie	
• Injecteer maar 1 dosis Kayshild per week. Als u uw Kayshild niet zoals voorgeschreven gebruikt, kan dit geneesmiddel niet goed werken. • Als u meer dan één type injecteerbare geneesmiddelen gebruikt, is het heel belangrijk dat u voordat u dit geneesmiddel gebruikt, de naam en de dosis controleert op het etiket van de pen. • Gebruik deze pen niet zonder hulp als u slechtziend bent en u deze instructies niet kunt opvolgen. Vraag hulp van een persoon die goed kan zien en die geoefend is in het gebruik van de Kayshild-pen. • Bewaar de pen en naalden altijd buiten het zicht en bereik van anderen, vooral kinderen. • Deel nooit uw pen of uw naalden met andere mensen.	

- **De naalden mogen maar 1 keer gebruikt worden. Gebruik uw naalden nooit opnieuw** omdat dit kan zorgen voor een verstopte naald, infectie, besmetting en onnauwkeurige dosering.
- Verzorgers moeten **zeer voorzichtig zijn bij het omgaan met gebruikte naalden**, om prikaccidenten en infectie te voorkomen.

BIJLAGE IV

CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING TOT VERLENEN VAN DE VOORWAARDELIJKE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Voorwaardelijke vergunning voor het in de handel brengen**

Na bestudering van de aanvraag voor de handelsvergunning is het CHMP van mening dat de baten/risicobalans gunstig is en dat een vergunning voor het voorwaardelijk in de handel brengen kan worden verleend, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.