

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kayshild 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Kayshild 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Kayshild 1 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Kayshild 1,7 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Kayshild 2,4 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kayshild 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz zawiera 1 mg semaglutynu* w 1,5 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 0,68 mg semaglutynu*. Jeden wstrzykiwacz zawiera 4 dawki po 0,25 mg.

Kayshild 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz zawiera 2 mg semaglutynu* w 3 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 0,68 mg semaglutynu*. Jeden wstrzykiwacz zawiera 4 dawki po 0,5 mg.

Kayshild 1 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz zawiera 4 mg semaglutynu* w 3 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 1,34 mg semaglutynu*. Jeden wstrzykiwacz zawiera 4 dawki po 1 mg.

Kayshild 1,7 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz zawiera 6,8 mg semaglutynu* w 3 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 2,27 mg semaglutynu*. Jeden wstrzykiwacz zawiera 4 dawki po 1,7 mg.

Kayshild 2,4 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz zawiera 9,6 mg semaglutynu* w 3 ml roztworu. Jeden ml roztworu zawiera 3,2 mg semaglutynu*. Jeden wstrzykiwacz zawiera 4 dawki po 2,4 mg.

*analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) otrzymywany w komórkach *Saccharomyces cerevisiae* metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań (wstrzyknięcie) [FlexTouch]

Przezroczysty i bezbarwny izotoniczny roztwór; pH = 7,4.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Kayshild jest wskazany do stosowania w połączeniu z dietą i ćwiczeniami w leczeniu osób dorosłych ze stłuszczeniowym zapaleniem wątroby związanym z dysfunkcją metaboliczną (ang. metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) niebędącym następstwem marskości wątroby, z umiarkowanym lub zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (stopień zwłóknienia od F2 do F3).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dawkę podtrzymującą semaglutydu wynoszącą 2,4 mg raz na tydzień osiąga się rozpoczynając od dawki początkowej 0,25 mg. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo wystąpienia objawów ze strony układu pokarmowego, dawkę początkową należy stopniowo zwiększać w czasie 16 tygodni do osiągnięcia dawki podtrzymującej 2,4 mg raz na tydzień (patrz Tabela 1). W przypadku wystąpienia poważnych objawów ze strony układu pokarmowego, należy rozważyć opóźnienie zwiększenia dawki lub powrót do poprzedniej dawki do czasu, aż objawy ulegną złagodzeniu. Po złagodzeniu objawów należy podjąć ponowną próbę zwiększenia dawki.

Tabela 1 Harmonogram zwiększania dawki

Zwiększanie dawki	Dawka tygodniowa
Tygodnie 1–4	0,25 mg
Tygodnie 5–8	0,5 mg
Tygodnie 9–12	1 mg
Tygodnie 13–16	1,7 mg
Dawka podtrzymująca	2,4 mg

Nie jest zalecane stosowanie dawek większych niż 2,4 mg raz na tydzień.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Rozpoczynając stosowanie semaglutydu u pacjentów z cukrzycą typu 2, należy rozważyć zmniejszenie dawki jednocześnie podawanej insuliny lub substancji zwiększających wydzielanie insuliny (takich jak pochodne sulfonilomocznika), w celu zmniejszenia ryzyka hipoglikemii (patrz punkt 4.4).

Pominięta dawka

W razie pominięcia dawki należy ją podać jak najszybciej, jeśli nie upłynęło jeszcze 5 dni od daty pominięcia dawki. Jeśli upłynęło więcej niż 5 dni, nie należy przyjmować pominiętej dawki, zaś kolejną dawkę należy podać w ustalonym uprzednio dniu. W każdym przypadku pacjenci mogą wówczas powrócić do ustalonego wcześniej schematu dawkowania raz na tydzień. Jeżeli pominięto więcej dawek, należy rozważyć zmniejszenie dawki, którą ponownie rozpocznie się leczenie.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki w związku z wiekiem pacjenta. Doświadczenie dotyczące stosowania produktu u pacjentów w wieku 75 lat i powyżej jest ograniczone.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Doświadczenie dotyczące stosowania semaglutydu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek jest ograniczone. Nie zaleca się stosowania semaglutydu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR < 30 ml/min/1,73 m²), w tym u osób z chorobą nerek w stadium końcowym (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki u pacjentów z łagodnymi (klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) lub umiarkowanymi (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby. Doświadczenie dotyczące stosowania semaglutynu u pacjentów z ciężkimi (klasa C w klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby jest ograniczone. Nie zaleca się stosowania semaglutynu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby a stosowanie semaglutynu u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby wymaga zachowania ostrożności (patrz punkty 4.4 i 5.2). U pacjentów z MASH i zachowaną czynnością wątroby profil bezpieczeństwa jest dobrze ustalony (patrz punkt 4.8). Doświadczenie dotyczące stosowania u pacjentów z MASH i F4c (klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha) jest ograniczone, jednak wyniki badań dotyczące bezpieczeństwa są podobne do tych uzyskanych u pacjentów z zachowaną czynnością wątroby. Brak dostępnych danych dotyczących stosowania u pacjentów z MASH i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Kayshild u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Podanie podskórne.

Produkt leczniczy Kayshild należy podawać raz na tydzień o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłku.

Produkt leczniczy Kayshild należy wstrzykiwać podskórnie w brzuch, udo lub ramię. Miejsce wstrzyknięcia można zmieniać. Produktu leczniczego Kayshild nie należy podawać dożylnie ani domięśniowo.

Dzień tygodnia, w którym odbywa się podawanie produktu leczniczego, można w razie konieczności zmienić, o ile czas pomiędzy podaniem dwóch dawek wynosi co najmniej 3 dni (więcej niż 72 godziny). Po dokonaniu wyboru nowego dnia podawania, należy kontynuować podawanie produktu leczniczego raz na tydzień.

Pacjentom należy zalecić dokładne przeczytanie instrukcji użycia zawartej w ulotce dla pacjenta dołączonej do opakowania przed rozpoczęciem stosowania tego produktu leczniczego.

Dalsze wskazówki dotyczące podawania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Zachłyśnięcie podczas stosowania znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji

U pacjentów poddanych znieczuleniu ogólnemu lub głębokiej sedacji i przyjmujących agonistów receptora GLP-1 występowały przypadki zachłystowego zapalenia płuc. Dlatego przed procedurą znieczulenia ogólnego lub głębokiej sedacji należy wziąć pod uwagę zwiększone ryzyko

występowania zawartości resztkowej w żołądku spowodowane opóźnionym opróżnianiem żołądka (patrz punkt 4.8).

Działanie na układ pokarmowy i ryzyko odwodnienia

Stosowanie agonistów receptora GLP-1 może wiązać się z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego. Należy mieć to na uwadze podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nudności, wymioty i biegunka mogą spowodować odwodnienie, które w rzadkich przypadkach może prowadzić do pogorszenia czynności nerek (patrz punkt 4.8). Należy poinformować pacjentów przyjmujących semaglutyd o możliwym ryzyku odwodnienia w związku z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego, aby podjęli odpowiednie działania zapobiegające odwodnieniu.

Ostre zapalenie trzustki

Podczas stosowania agonistów receptora GLP-1 zaobserwowano występowanie ostrego zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8). Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania semaglutydu, a po potwierdzeniu zapalenia trzustki leczenie semaglutydem nie powinno być wznawiane. Należy zachować ostrożność podczas stosowania semaglutydu u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie.

W przypadku braku innych przedmiotowych i podmiotowych objawów ostrego zapalenia trzustki samo zwiększenie aktywności enzymów trzustkowych nie świadczy o wystąpieniu ostrego zapalenia trzustki.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Semaglutyd nie powinien być stosowany jako zamiennik insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2. Semaglutyd nie powinien być stosowany w skojarzeniu z innymi agonistami receptora GLP-1, ponieważ nie badano takiego skojarzenia, ale jest prawdopodobne zwiększenie ryzyka działań niepożądanych wynikających z przedawkowania.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą typu 2

Wiadomo, że insulina i pochodne sulfonilomocznika powodują hipoglikemię. U pacjentów leczonych semaglutydem w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną ryzyko hipoglikemii może być zwiększone. Ryzyko hipoglikemii można zmniejszyć, obniżając dawkę pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny podczas rozpoczynania leczenia agonistą receptora GLP-1. Nie badano wpływu włączenia do leczenia produktu leczniczego Kayshild u pacjentów leczonych insuliną.

Retinopatia cukrzycowa u pacjentów z cukrzycą typu 2

U pacjentów z retinopatią cukrzycową leczonych semaglutydem zaobserwowano zwiększone ryzyko powikłań wynikających z retinopatii cukrzycowej (patrz punkt 4.8). Nagła poprawa kontroli glikemii może wiązać się z czasowym nasileniem retinopatii cukrzycowej, ale inne mechanizmy nie mogą być wykluczone. Pacjentów z retinopatią cukrzycową stosujących semaglutyd należy ściśle monitorować i prowadzić leczenie zgodnie z odpowiednimi zaleceniami klinicznymi.

Brak dostępnych danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Kayshild u pacjentów z cukrzycą typu 2 i niekontrolowaną lub potencjalnie niestabilną retinopatią cukrzycową. Nie zaleca się leczenia tych pacjentów produktem Kayshild.

Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (ang. Non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy, NAION)

Dane z badań epidemiologicznych wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia nietętniczej przedniej niedokrwiennej neuropatii nerwu wzrokowego (NAION) podczas stosowania semaglutynu. Nie określono przedziału czasowego, w którym może rozwinąć się NAION po rozpoczęciu leczenia. Nagła utrata widzenia wymaga badania okulistycznego, a w przypadku potwierdzenia NAION, zaprzestania stosowania semaglutynu (patrz punkt 4.8).

Pacjenci z gastroparezą

U pacjentów z gastroparezą leczonych semaglutynem mogą wystąpić działania niepożądane ze strony układu pokarmowego o zwiększonej ciężkości lub nasileniu. Należy zachować ostrożność podczas stosowania semaglutynu w tej grupie pacjentów, a w przypadku ciężkiej gastroparezy nie zaleca się stosowania semaglutynu (patrz punkt 4.8).

Niebadane grupy pacjentów

Nie oceniono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Kayshild u pacjentów:

- z cukrzycą typu 1,
- z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 4.2),
- z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i MASH (patrz punkt 4.2),
- z zastoinową niewydolnością serca klasy IV według klasyfikacji Nowojorskiego Towarzystwa Kardiologicznego (NYHA).

Nie zaleca się stosowania produktu w wymienionych wyżej grupach pacjentów.

Dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Kayshild u pacjentów:

- w wieku 75 lat i powyżej (patrz punkt 4.2),
- z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkt 4.2),
- z nieswoistym zapaleniem jelit,
- z MASH i wskaźnikiem BMI < 25 kg/m² (lub wskaźnikiem BMI < 23 kg/m² dla populacji azjatyckiej).

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu w wymienionych wyżej grupach pacjentów.

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Semaglutyn powoduje opóźnienie opróżniania żołądka i potencjalnie może wpływać na wchłanianie jednocześnie podawanych doustnych produktów leczniczych. Nie zaobserwowano jednak klinicznie istotnego wpływu na opróżnianie żołądka podczas stosowania semaglutynu w dawce 2,4 mg, prawdopodobnie w wyniku tolerancji. Należy zachować ostrożność, gdy pacjent leczony semaglutynem otrzymuje doustne produkty lecznicze wymagające szybkiego wchłaniania w układzie pokarmowym.

Warfaryna i inne pochodne kumaryny

Semaglutyn nie zmienił całkowitej ekspozycji na R-warfarynę i S-warfarynę ani wartości C_{max} R-warfaryny i S-warfaryny po podaniu pojedynczej dawki warfaryny (25 mg); również działanie farmakodynamiczne warfaryny zmierzone z zastosowaniem międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. international normalised ratio, INR) nie zmieniło się w sposób istotny klinicznie. Odnotowano jednak przypadki obniżenia współczynnika INR podczas jednoczesnego

stosowania acenokumarolu i semaglutynu. Po rozpoczęciu leczenia semaglutynem u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny zaleca się częstą kontrolę INR.

Paracetamol

Semaglutyn opóźnia opróżnianie żołądka, co wykazano podczas badania farmakokinetyki paracetamolu po spożyciu standardowego posiłku. Wartości $AUC_{0-60min}$ oraz C_{max} paracetamolu były mniejsze odpowiednio o 27% i 23%, gdy jednocześnie zastosowano semaglutyn w dawce 1 mg. Całkowita ekspozycja na paracetamol (AUC_{0-5h}) nie uległa zmianie. Nie zaobserwowano klinicznie istotnego wpływu semaglutynu na paracetamol. Nie ma konieczności dostosowywania dawki paracetamolu w przypadku jednoczesnego podawania z semaglutynem.

Doustne środki antykoncepcyjne

Nie przewiduje się, aby semaglutyn zmniejszał skuteczność doustnych środków antykoncepcyjnych. Semaglutyn nie zmienił całkowitej ekspozycji na etynyloestradiol i na lewonorgestrel w stopniu istotnym klinicznie podczas stosowania doustnego złożonego antykoncepcyjnego produktu leczniczego (0,03 mg etynyloestradiolu/0,15 mg lewonorgestrelu) jednocześnie z semaglutynem. Ekspozycja na etynyloestradiol nie uległa zmianie; zauważono wzrost ekspozycji na lewonorgestrel o 20% w stanie równowagi. Wartość C_{max} żadnego ze związków nie uległa zmianie.

Atorwastatyna

Semaglutyn nie zmienił całkowitej ekspozycji na atorwastatynę po podaniu pojedynczej dawki atorwastatyny (40 mg). Wartość C_{max} atorwastatyny zmniejszyła się o 38%, co zostało ocenione jako nieistotne klinicznie.

Digoksyna

Semaglutyn nie zmienił całkowitej ekspozycji na digoksynę ani wartości C_{max} po podaniu pojedynczej dawki digoksyny (0,5 mg).

Metformina

Semaglutyn nie zmienił całkowitej ekspozycji na metforminę ani wartości C_{max} po podaniu dawki 500 mg dwa razy na dobę przez 3,5 dnia.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobietom w wieku rozrodczym zaleca się stosowanie antykoncepcji podczas leczenia semaglutynem (patrz punkt 4.5).

Ciąża

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Dane dotyczące stosowania semaglutynu u kobiet w ciąży są ograniczone, dlatego semaglutynu nie należy stosować w okresie ciąży. Jeśli pacjentka planuje zajść w ciążę lub jest w ciąży, należy zaprzestać stosowania semaglutynu. Semaglutyn powinien zostać odstawiony co najmniej 2 miesiące przed planowaną ciążą z powodu długiego okresu półtrwania (patrz punkt 5.2).

Karmienie piersią

U szczurów w okresie laktacji semaglutyn przenikał do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla dziecka karmionego piersią. Semaglutynu nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Nie jest znany wpływ semaglutynu na płodność człowieka. Semaglutyn nie miał wpływu na płodność samców szczurów. U samic szczurów przy stosowaniu w dawkach powodujących zmniejszenie masy ciała matki, stwierdzano wydłużenie cyklu oraz niewielkie zmniejszenie liczby owulacji (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Semaglutyn nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jednak, głównie w okresie zwiększania dawki produktu leczniczego, mogą wystąpić zawroty głowy (patrz punkt 4.8). W razie występowania zawrotów głowy, należy zachować ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

W przypadku stosowania semaglutynu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną pacjentów należy poinformować o konieczności zachowania ostrożności i zapobieganiu hipoglikemii podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi podczas leczenia semaglutynem w badaniu klinicznym fazy III u pacjentów z MASH (badanie ESSENCE, patrz punkt 5.1) były zaburzenia ze strony układu pokarmowego, w tym nudności (36,1%), biegunka (26,8%), zaparcia (22,1%), wymioty (18,5%) oraz zmęczenie (patrz punkt „Opis wybranych działań niepożądanych”).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli 2 przedstawiono działania niepożądane zidentyfikowane dla semaglutynu. Przedstawiono największą częstość występowania w przypadku zaobserwowania różnicy w raportowaniu działań niepożądanych pomiędzy badaniem klinicznym fazy III u pacjentów z MASH (badanie ESSENCE, patrz punkt 5.1) a badaniami klinicznymi fazy IIIa dotyczącymi kontroli masy ciała (badanie STEP 1-4) oraz zgłoszeniami uzyskanymi po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Działania niepożądane wymieniono poniżej według klasyfikacji układów i narządów MedDRA oraz częstości występowania. Częstość występowania definiuje się w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) oraz częstość nieznana (częstości nie można określić na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o tej samej częstości, działania niepożądane są przedstawione według zmniejszającej się ciężkości.

Tabela 2 Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego				reakcja anafilaktyczna		
Zaburzenia metabolizmu		hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą typu 2 ^a				

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
i odżywiania						
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy ^{a,b}	zawroty głowy ^b dyszestezja ^{a,c} zaburzenia smaku ^{b,c}				
Zaburzenia oka		retinopatia cukrzycowa u pacjentów z cukrzycą typu 2 ^a			nietętnicza przednia niedokrwienia neuropatia nerwu wzrokowego (NAION) ^{a,d}	
Zaburzenia serca		niedociśnienia tętnicze	niedociśnienia ortostatyczne przyspieszenie częstości akcji serca ^{a,c}			
Zaburzenia żołądka i jelit	wymioty ^{a,b} biegunka ^{a,b} zaparcia ^{a,b} nudności ^{a,b} ból brzucha ^{b,c}	zapalenie żołądka ^{b,c} choroba refluksowa przełyku ^b dyspepsja ^b odbijanie się ^b nadmierne wytwarzanie gazów jelitowych ^b wzdęcie brzucha ^b opóźnione opróżnianie żołądka wirusowe zapalenie żołądka i jelit zwiększona aktywność lipazy ^c	ostre zapalenie trzustki ^a zwiększona aktywność amylazy ^c			niedrożność jelit ^{c,d,e}
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		kamica żółciowa ^a				
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		wypadanie włosów ^a		obrzęk naczynioruchowy		

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często	Niezbyst często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	zmęczenie ^b ^c	reakcje w miejscu wstrzyknięcia ^c				

a) Patrz „Opis wybranych działań niepożądanych” poniżej

b) Obserwowane głównie w okresie zwiększania dawki

c) Zgrupowane preferowane terminy

d) Na podstawie informacji uzyskanych po wprowadzeniu do obrotu innych produktów leczniczych zawierających semaglutyd

e) Termin ogólny obejmujący preferowane terminy (ang. Preferred Terms, PTs): „niedrożność jelita”, „niedrożność jelit”, „niedrożność jelita cienkiego”

Opis wybranych działań niepożądanych

Działania niepożądane ze strony układu pokarmowego

Zdarzenia te były najczęściej zgłaszane w okresie zwiększania dawki. W badaniu ESSENCE, w grupie pacjentów leczonych semaglutydem nudności wystąpiły u 36,1% pacjentów (w porównaniu z 12,4% pacjentów otrzymujących placebo), biegunka u 26,8% pacjentów (w porównaniu z 12,2% pacjentów otrzymujących placebo) i wymioty u 18,5% pacjentów (w porównaniu z 5,6% pacjentów otrzymujących placebo). W większości przypadków objawy miały nasilenie łagodne do umiarkowanego oraz były krótkotrwałe. Zaparcia wystąpiły u 22,1% pacjentów leczonych semaglutydem (w porównaniu z 7,8% pacjentów przyjmujących placebo) i miały nasilenie łagodne do umiarkowanego oraz utrzymywały się przez dłuższy czas.

W badaniu ESSENCE, działania niepożądane ze strony układu pokarmowego były przyczyną zakończenia leczenia u 1,6% pacjentów leczonych semaglutydem.

W czasie 68 tygodni trwania badania klinicznego fazy IIIa dotyczącego kontroli masy ciała z zastosowaniem semaglutylu w dawce 2,4 mg, w grupie pacjentów leczonych semaglutydem nudności wystąpiły u 43,9% pacjentów (w porównaniu z 16,1% pacjentów otrzymujących placebo), biegunka u 29,7% pacjentów (w porównaniu z 15,9% pacjentów otrzymujących placebo) i wymioty u 24,5% pacjentów (w porównaniu z 6,3% pacjentów otrzymujących placebo). W większości przypadków objawy miały nasilenie łagodne do umiarkowanego oraz były przemijające. Zaparcia wystąpiły u 24,2% pacjentów leczonych semaglutydem (w porównaniu z 11,1% pacjentów otrzymujących placebo) i miały nasilenie łagodne do umiarkowanego oraz utrzymywały się przez dłuższy czas. U pacjentów leczonych semaglutydem mediana czasu utrzymywania się nudności wynosiła 8 dni, wymiotów 2 dni, biegunki 3 dni i zaparcie 47 dni.

Według danych z badań klinicznych fazy IIIa dotyczących kontroli masy ciała z zastosowaniem semaglutylu w dawce 2,4 mg, u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($eGFR \geq 30$ do < 60 ml/min/1,73 m²) może występować więcej działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego podczas leczenia semaglutydem.

U pacjentów z gastroparzą leczonych semaglutydem mogą wystąpić objawy ze strony układu pokarmowego o zwiększonej ciężkości lub nasileniu.

Ostre zapalenie trzustki

Odsetek występowania ostrego zapalenia trzustki zgłoszonego w badaniu ESSENCE wynosił 0,4% dla semaglutylu i 0,5% dla placebo.

Odsetek potwierdzonego rozpoznania ostrego zapalenia trzustki zgłoszonego w trakcie badań klinicznych fazy IIIa dotyczących kontroli masy ciała z zastosowaniem semaglutylu w dawce 2,4 mg wynosił, odpowiednio, 0,2% dla semaglutylu i $< 0,1\%$ dla placebo. W badaniu SELECT oceniającym

wpływ na zdarzenia sercowo-naczyniowe, odsetek potwierdzonego rozpoznania ostrego zapalenia trzustki wynosił 0,2% dla semaglutydu i 0,3% dla placebo.

Ostra kamica pęcherzyka żółciowego/kamica żółciowa

W badaniu ESSENCE, występowanie kamicy żółciowej zgłoszono u 1,4% pacjentów leczonych semaglutydem i u 0,8% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach klinicznych fazy IIIa dotyczących kontroli masy ciała z zastosowaniem semaglutydu w dawce 2,4 mg, występowanie kamicy żółciowej zgłoszono u 1,6% pacjentów leczonych semaglutydem co u 0,6% pacjentów doprowadziło do zapalenia pęcherzyka żółciowego. Przypadki kamicy żółciowej i zapalenia pęcherzyka żółciowego zgłoszono, odpowiednio, u 1,1% i 0,3% pacjentów otrzymujących placebo.

Ból głowy

W badaniu ESSENCE, występowanie bólu głowy zgłoszono u 8% pacjentów leczonych semaglutydem i u 6,3% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach klinicznych fazy IIIa dotyczących kontroli masy ciała z zastosowaniem semaglutydu w dawce 2,4 mg, występowanie bólu głowy zgłoszono u 12,8% pacjentów leczonych semaglutydem i u 8,7% pacjentów otrzymujących placebo.

Wypadanie włosów

W badaniu ESSENCE, wypadanie włosów zgłoszono u 1,6% pacjentów leczonych semaglutydem i u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo.

W badaniach klinicznych fazy IIIa dotyczących kontroli masy ciała z zastosowaniem semaglutydu w dawce 2,4 mg, wypadanie włosów zgłoszono u 2,5% pacjentów leczonych semaglutydem i u 1% pacjentów otrzymujących placebo. Objawy te miały zwykle łagodny przebieg i u większości pacjentów ustąpiły podczas kontynuacji leczenia. U pacjentów, u których doszło do większej utraty masy ciała, wypadanie włosów zgłaszano częściej ($\geq 20\%$ pacjentów).

Przyspieszenie częstości akcji serca

W badaniu ESSENCE, u pacjentów leczonych semaglutydem, w tygodniu 72 zaobserwowano zwiększenie ilości uderzeń serca na minutę średnio o 2 uderzenia na minutę w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej 75 uderzeń na minutę. Odsetek pacjentów, u których maksymalne zwiększenie w stosunku do wartości wyjściowej wynosiło ≥ 10 uderzeń na minutę w dowolnym punkcie czasowym w okresie leczenia wynosił 43,3% w grupie przyjmującej semaglutyd w dawce 2,4 mg w porównaniu z 50,4% w grupie przyjmującej placebo.

W badaniach klinicznych fazy IIIa dotyczących kontroli masy ciała z zastosowaniem semaglutydu w dawce 2,4 mg, u pacjentów leczonych semaglutydem zaobserwowano zwiększenie ilości uderzeń serca na minutę średnio o 3 uderzenia na minutę w stosunku do wartości wyjściowej wynoszącej 72 uderzenia na minutę. Odsetek pacjentów, u których zwiększenie częstości akcji serca w stosunku do wartości wyjściowej wynosiło ≥ 10 uderzeń na minutę w dowolnym punkcie czasowym w okresie leczenia wynosił 67% w grupie przyjmującej semaglutyd w porównaniu do 50,1% w grupie przyjmującej placebo.

Immunogenność

W związku z potencjalnymi właściwościami immunogennymi produktów leczniczych zawierających białka lub peptydy, u pacjentów leczonych semaglutydem może dojść do wytworzenia przeciwciał przeciwko semaglutydowi. W badaniu ESSENCE odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko semaglutydowi w dowolnym momencie po punkcie wyjściowym był niewielki (0,4%).

W badaniach klinicznych fazy IIIa dotyczących kontroli masy ciała z zastosowaniem semaglutydu w dawce 2,4 mg, odsetek pacjentów z dodatnim wynikiem badania przeciwciał przeciwko semaglutydowi w dowolnym punkcie czasowym po punkcie wyjściowym był niewielki (2,9%) i pod koniec badania u żadnego z pacjentów nie występowały przeciwciała neutralizujące przeciwko semaglutydowi ani przeciwciała przeciwko semaglutydowi z neutralizującym wpływem na endogenne GLP-1. Podczas leczenia duże stężenia semaglutydu mogły obniżyć czułość testu, dlatego nie można wykluczyć fałszywie ujemnych wyników. Jednakże u pacjentów z dodatnim wynikiem badania

przeciwciał podczas leczenia i po leczeniu, obecność przeciwciał była tymczasowa i nie miała istotnego wpływu na skuteczność ani bezpieczeństwo stosowania.

Dyzestezja

W badaniu ESSENCE zdarzenia związane z obrazem klinicznym zmienionego czucia skórnoego, takie jak parestezja, hiperestezja, ból skóry, wrażliwość skóry, dyzestezja i uczucie pieczenia skóry, zgłoszono u 2,9% pacjentów leczonych semaglutydem i u 1,5% pacjentów otrzymujących placebo. W badaniach fazy IIIa dotyczących kontroli masy ciała z zastosowaniem semaglutydu w dawce 2,4 mg, zdarzenia związane z obrazem klinicznym zmienionego czucia skórnoego zgłoszono u 2,1% pacjentów leczonych semaglutydem w dawce 2,4 mg i u 1,2% pacjentów otrzymujących placebo. W obu programach rozwoju klinicznego zdarzenia miały nasilenie łagodne do umiarkowanego i u większości pacjentów ustąpiły w trakcie kontynuacji leczenia.

Hipoglikemia u pacjentów z cukrzycą typu 2

W badaniu ESSENCE przypadki istotnej klinicznie hipoglikemii (< 3,0 mmol/l) obserwowano u 6,1% (0,068 zdarzenia na pacjento-rok) pacjentów leczonych semaglutydem w porównaniu z 5% (0,12 zdarzenia na pacjento-rok) pacjentów otrzymujących placebo. Ciężką hipoglikemię (wymagającą pomocy zewnętrznej w powrocie do zdrowia) zgłoszono u 2,2% pacjentów leczonych semaglutydem (0,015 zdarzenia na pacjento-rok) i u 0,5% pacjentów otrzymujących placebo (0,003 zdarzenia na pacjento-rok).

W badaniu klinicznym fazy IIIa z udziałem osób dorosłych z nadwagą lub otyłością oraz cukrzycą typu 2 (badanie STEP 2), przypadki istotnej klinicznie hipoglikemii obserwowano u 6,2% (0,1 zdarzenia na pacjento-rok) pacjentów leczonych semaglutydem w porównaniu z 2,5% (0,03 zdarzenia na pacjento-rok) pacjentów otrzymujących placebo. Hipoglikemię w trakcie stosowania semaglutydu obserwowano zarówno w przypadku jednoczesnego stosowania, jak i bez jednoczesnego stosowania sulfonilomocznika. Jeden przypadek (0,2% uczestników, 0,002 zdarzenia na pacjento-rok) został zgłoszony jako zdarzenie ciężkie, które wystąpiło u pacjenta nieleczzonego jednocześnie sulfonilomocznikiem. Ryzyko hipoglikemii podczas stosowania semaglutydu w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika było większe.

Retinopatia cukrzycowa u pacjentów z cukrzycą typu 2

W trwającym 2 lata badaniu klinicznym badano stosowanie semaglutydu w dawce 0,5 mg i 1 mg w porównaniu z placebo u 3297 pacjentów z cukrzycą typu 2, wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym, długim czasem trwania cukrzycy i niedostateczną kontrolą stężenia glukozy we krwi. W badaniu tym potwierdzone przypadki powikłań retinopatii cukrzycowej wystąpiły u większej liczby pacjentów leczonych semaglutydem (3%) w porównaniu z pacjentami przyjmującymi placebo (1,8%). Powyższe zaobserwowano u leczonych insuliną pacjentów ze stwierdzoną retinopatią cukrzycową. Różnicę pomiędzy pacjentami leczonymi semaglutydem a pacjentami przyjmującymi placebo zaobserwowano wcześniej i utrzymywała się ona przez cały okres trwania badania. W badaniu ESSENCE choroby siatkówki oka zgłaszało 3,1% pacjentów leczonych semaglutydem i 4,1% pacjentów otrzymujących placebo. Kilkoro pacjentów zgłaszało retinopatię cukrzycową (odpowiednio 1,1% i 1,4%).

W badaniu fazy IIIa z udziałem osób dorosłych z nadwagą lub otyłością oraz cukrzycą typu 2 (badanie STEP 2) choroby siatkówki oka zgłaszało 6,9% pacjentów leczonych semaglutydem w dawce 2,4 mg, 6,2% pacjentów leczonych semaglutydem w dawce 1 mg i 4,2% pacjentów otrzymujących placebo. Większość zdarzeń była zgłaszana jako retinopatia cukrzycowa (odpowiednio 4%, 2,7% i 2,7%) oraz retinopatia nieproliferacyjna (odpowiednio 0,7%, 0% i 0%).

Nietętnicza przednia niedokrwienna neuropatia nerwu wzrokowego (NAION)

Wyniki kilku dużych badań epidemiologicznych wskazują, że ekspozycja na semaglutyd u dorosłych z cukrzycą typu 2 jest związana z około dwukrotnym wzrostem względnego ryzyka rozwoju NAION, co odpowiada około jednemu dodatkowemu przypadkowi na 10 000 osobolet leczenia.

Dzieci i młodzież

Nie badano stosowania semaglutylidu u dzieci i młodzieży z MASH w wieku poniżej 18 lat.

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem młodzieży w wieku od 12 do poniżej 18 lat z otyłością lub nadwagą i co najmniej jednym współistniejącym schorzeniem związanym z nieprawidłową masą ciała, 133 pacjentów otrzymywało semaglutyd. Czas trwania badania wynosił 68 tygodni.

Ogólnie, częstość, rodzaj i nasilenie działań niepożądanych u młodzieży były porównywalne z tymi, które obserwowano u osób dorosłych. Kamieć żółciową zgłaszano u 3,8% pacjentów leczonych semaglutydem i u 0% pacjentów otrzymujących placebo.

Po 68 tygodniach leczenia nie stwierdzono wpływu na wzrost ani przebieg dojrzewania płciowego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

4.9 Przedawkowanie

Przedawkowanie semaglutylidu może powodować zaburzenia ze strony układu pokarmowego, które mogą prowadzić do odwodnienia. W przypadku przedawkowania, pacjenta należy obserwować i w razie konieczności podjąć odpowiednie leczenie wspomagające.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w cukrzycy, analogi glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1), kod ATC: A10BJ06.

Mechanizm działania

Semaglutyd to analog GLP-1, który wykazuje 94% homologię sekwencji z ludzkim GLP-1. Semaglutyd pełni rolę agonisty receptora GLP-1, tj. selektywnie wiąże się z receptorem GLP-1 aktywując go, podobnie jak natywny GLP-1. Receptory GLP-1 występują w wielu miejscach w organizmie (np. w trzustce, nerkach, mózgu, sercu, układzie krążenia, układzie odpornościowym oraz w płucach); nie zostały jednak wykryte na powierzchni komórek wątroby.

Mechanizm działania na wątrobę jest wieloczynnikowy i uważa się, że wynika pośrednio z wpływu na poprawę czynników metabolicznych, w tym zmniejszenia masy ciała, poprawy metabolizmu glukozy i lipidów oraz zmniejszenia stanu zapalnego. Semaglutyd wpływa na szlaki genowe związane zarówno z zapaleniem, jak i zwłóknieniem, co prowadzi do pozytywnej zmiany proteomicznego profilu osoby z MASH. Ponadto semaglutyd zmniejsza odkładanie tłuszczu w wątrobie.

Semaglutyd zmniejsza masę ciała poprzez redukcję apetytu, co prowadzi do zmniejszenia przyjmowania kalorii. Dodatkowo semaglutyd zmniejsza ochotę na pokarmy wysokotłuszczowe.

Ponadto, semaglutyd zmniejsza stężenie glukozy we krwi w sposób zależny od stężenia glukozy poprzez pobudzenie wydzielania insuliny i zmniejszenie wydzielania glukagonu, gdy stężenie glukozy we krwi jest duże. Mechanizm zmniejszenia stężenia glukozy we krwi obejmuje również niewielkie opóźnienie we wczesnym poposiłkowym opróżnianiu żołądka. Podczas hipoglikemii semaglutyd zmniejsza wydzielanie insuliny, nie zaburzając przy tym wydzielania glukagonu.

Semaglutyd wywiera korzystny wpływ na stężenie lipidów we krwi i powoduje zmniejszenie skurczowego ciśnienia krwi oraz zmniejszenie stanu zapalnego. Ponadto, badania na zwierzętach wykazały, że semaglutyd osłabia rozwój miażdżycy i wykazuje działanie przeciwzapalne w układzie krążenia.

Działanie farmakodynamiczne

Aktywność MASH

Semaglutyd wywiera korzystny wpływ na składowe aktywności MASH poprzez zmniejszenie stłuszczenia, stanu zapalnego i balonowania hepatocytów ocenianych histologicznie. Ponadto semaglutyd zmniejsza stłuszczenie wątroby oceniane za pomocą elastografii przezskórnej (ang. transient elastography, TE) z wykorzystaniem parametru kontrolowanego tłumienia (ang. Controlled Attenuation Parameter, CAP) i rezonansu magnetycznego z pomiarem frakcji tłuszczowej gęstości protonowej (ang. Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction, MRI-PDFF). Obserwowano również poprawę aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT).

Zwłóknienie wątroby

Semaglutyd zmniejsza twardość wątroby ocenianą na podstawie elastografii przezskórnej i zmniejsza wskaźnik nasilenia włóknienia wątroby (ang. Enhanced Liver Fibrosis, ELF) oraz stężenie biomarkera propeptydu prokolagenu typu III (Pro-C3).

Stężenie lipidów na czczo

Semaglutyd w porównaniu z placebo zmniejszył stężenie triglicerydów na czczo o 17% i zwiększył stężenie HDL o 4,7%.

Wrażliwość na glukozę i insulinę

U pacjentów z MASH i cukrzycą typu 2 semaglutyd zmniejszył stężenie HbA_{1c} o -1,1% w porównaniu z placebo (0%).

U pacjentów z MASH bez cukrzycy typu 2 szacunkowe zmniejszenie wskaźnika insulinooporności w modelu homeostazy (ang. homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) było większe w przypadku semaglutylu (-32,5%) niż w przypadku placebo (-0,5%).

Wydzielanie insuliny i glukagonu zależne od glukozy

Semaglutyd zmniejsza duże stężenia glukozy we krwi w sposób zależny od glukozy poprzez pobudzanie wydzielania insuliny i zmniejszanie wydzielania glukagonu. Podczas stosowania semaglutylu, szybkość wydzielania insuliny u pacjentów z cukrzycą typu 2 była porównywalna z szybkością u osób zdrowych.

Podczas indukowanej hipoglikemii semaglutyl, w porównaniu z placebo, nie zmienił przeciwwregulacyjnych reakcji w postaci zwiększenia stężenia glukagonu i nie wpłynął na zmniejszenie stężenia peptydu C u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania semaglutylu oceniano w ramach jednego badania fazy III (badanie ESSENCE) u dorosłych pacjentów z MASH i zwłóknieniem w stopniu F2 lub F3.

Badanie ESSENCE to trwające 240 tygodni, randomizowane, wielośrodkowe badanie kliniczne prowadzone metodą podwójnie ślepej próby w grupach równoległych. U pacjentów włączonych do badania, w punkcie wyjściowym lub w okresie bezpośrednio przed włączeniem wykonano biopsję wątroby wykazującą klinicznie istotną stłuszczeniową chorobę wątroby związaną z dysfunkcją metaboliczną (ang. metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD), definiowaną jako MASH ze zwłóknieniem w stopniu F2 lub F3 oraz wskaźnikiem aktywności niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (ang. non-alcoholic fatty liver disease activity score, NAS) ≥ 4 z wynikiem wynoszącym co najmniej 1 dla stłuszczenia, zapalenia płatowego i balonowania hepatocytów. Określenie skuteczności opierało się na wpływie semaglutylu na ustąpienie

stłuszczeniowego zapalenia wątroby (zdefiniowanego jako NAS wynoszący 0–1 dla stanu zapalnego, 0 dla balonowania, oraz dowolną wartość dla stłuszczenia (według skali NASH CRN)) bez pogorszenia w zakresie zwłóknienia wątroby (zwłóknienie oceniane jest w skali NASH CRN od 0 do 4) oraz z co najmniej jednopunktową poprawą w zakresie zwłóknienia wątroby (zdefiniowaną jako poprawa o ≥ 1 punkt w skali NASH CRN) bez pogorszenia stłuszczeniowego zapalenia wątroby (zdefiniowanego jako brak wzrostu wskaźnika NAS w stosunku do wartości wyjściowej dla balonowania, stanu zapalnego lub stłuszczenia), na podstawie biopsji wątroby wykonanej po 72 tygodniach od punktu wyjściowego.

W analizie okresowej w tygodniu 72. uwzględniono łącznie 800 pacjentów przydzielonych losowo do grupy otrzymującej semaglutyd (534 pacjentów) lub placebo (266 pacjentów) w stosunku 2 do 1. U 31,3% pacjentów występowało MASH i stopień zwłóknienia F2, a u 68,8% pacjentów występowało MASH i stopień zwłóknienia F3 zgodnie z oceną w punkcie wyjściowym. Średni wiek pacjentów wynosił 56 lat, a 25,3% pacjentów było w wieku powyżej 65 lat. 57,1% pacjentów stanowiły kobiety. Średni wskaźnik BMI wynosił 34,6 kg/m², u 6,6% pacjentów BMI wynosiło < 25, u 72,8% pacjentów BMI wynosiło ≥ 30 , a u 55,9% pacjentów występowała cukrzyca typu 2. Wartość wyjściowa dla twardości wątroby oceniana na podstawie elastografii przezskórnej (średnia geometryczna) wynosiła 11,5 kPa, dla wskaźnika ELF (mediana) 9,9, dla wskaźnika FIB-4 (mediana) 1,6, dla AlAT (średnia geometryczna) 56,8 jednostek/l a dla AspAT (średnia geometryczna) 46,6 jednostek/l.

W tygodniu 72. wykazano przewagę semaglutydu nad placebo w indukowaniu ustąpienia stłuszczeniowego zapalenia wątroby bez pogorszenia zwłóknienia wątroby, w wywoływaniu poprawy w zakresie zwłóknienia wątroby bez pogorszenia stłuszczeniowego zapalenia wątroby a także w indukowaniu ustąpienia stłuszczeniowego zapalenia wątroby z poprawą w zakresie zwłóknienia wątroby (patrz Tabela 3). Leczenie semaglutydem skutkowało również większą i trwałą utratą masy ciała oraz poprawą wyników nieinwazyjnych badań wątroby w porównaniu z placebo w tygodniu 72 (patrz Tabela 3).

Skuteczność semaglutydu była niezależna od wieku, płci, rasy, pochodzenia etnicznego, jak również wyjściowego stopnia zwłóknienia wątroby, czynności wątroby, wskaźnika BMI, występowania cukrzycy typu 2 i poziomu czynności nerek.

Tabela 3 Badanie ESSENCE: Wyniki w tygodniu 72.

	semaglutyd 2,4 mg	placebo
Grupa poddana analizie (N)	534	266
Ustąpienie stłuszczeniowego zapalenia wątroby bez pogorszenia w zakresie zwłóknienia wątroby¹		
Odsetek (%) pacjentów odpowiadających na leczenie ²	62,9	34,3
Różnica (p.p. – punkt procentowy) w porównaniu z placebo ³ [95% CI]	28,6 [21,1; 36,2]*	-
Poprawa w zakresie zwłóknienia wątroby bez pogorszenia stłuszczeniowego zapalenia wątroby⁴		
Odsetek (%) pacjentów odpowiadających na leczenie ²	36,8	22,4
Różnica (p.p. – punkt procentowy) w porównaniu z placebo ³ [95% CI]	14,4 [7,5; 21,3]*	-
Ustąpienie stłuszczeniowego zapalenia wątroby z poprawą w zakresie zwłóknienia wątroby⁵		
Odsetek (%) pacjentów odpowiadających na leczenie ²	32,7	16,1
Różnica (p.p. – punkt procentowy) w porównaniu z placebo ³ [95% CI]	16,5 [10,2; 22,8]*	-
Masa ciała		
Wartość wyjściowa (kg)	95,4	97,6
Zmiana (%) w stosunku do wartości wyjściowej ⁶	-10,5	-2,0

	semaglutyd 2,4 mg	placebo
Różnica (p.p. – punkt procentowy) w porównaniu z placebo ⁶ [95% CI]	-8,5 [-9,5; -7,4]*	-
Twardość wątroby oceniana na podstawie TE		
Liczba pacjentów w punkcie wyjściowym ⁷	417	216
Wartość wyjściowa (kPa) ⁸	11,5	11,6
Zmiana (%) w stosunku do wartości wyjściowej ⁶	-31,1	-13,5
Różnica względna (%) w porównaniu z placebo ⁶ [95% CI]	-20,4 [-25,9; -14,4]	-
Wskaźnik ELF		
Wartość wyjściowa	10,0	10,0
Zmiana w stosunku do wartości wyjściowej ⁶	-0,57	0,01
Różnica w porównaniu z placebo ⁶ [95% CI]	-0,57 [-0,68; -0,47]	-
AIAT		
Wartość wyjściowa (jednostki/l) ⁸	57,1	56,4
Zmiana (%) w stosunku do wartości wyjściowej ⁶	-52,1	-22,2
Różnica względna (%) w porównaniu z placebo ⁶ [95% CI]	-38,5 [-43,4; -33,1]	-
AspAT		
Wartość wyjściowa (jednostki/l) ⁸	46,9	45,9
Zmiana (%) w stosunku do wartości wyjściowej ⁶	-44,9	-17,1
Różnica względna (%) w porównaniu z placebo ⁶ [95% CI]	-33,5 [-37,9; -28,9]	-

AIAT: aminotransferaza alaninowa, AspAT: aminotransferaza asparaginianowa, ELF: wskaźnik nasilenia włóknienia wątroby (ang. Enhanced Liver Fibrosis), TE: elastografia przezskórna

* $p < 0,0001$ (nieskorygowany, dwustronny) dla przewagi.

¹Ustąpienie stłuszczeniowego zapalenia wątroby definiowane jest poprzez wskaźnik aktywności (NAS) niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby (ang. non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD) wynoszący 0-1 dla stanu zapalnego, 0 dla balonowania i dowolną wartość dla stłuszczenia (według skali niealkoholowego stłuszczeniowego zapalenia wątroby ustalonej przez Clinical Research Network (ang. non-alcoholic steatohepatitis Clinical Research Network, NASH CRN)). Zwłóknienie oceniane jest w skali NASH CRN od 0 do 4.

²Brakujące obserwacje oszacowano metodą wielokrotnych imputacji (ang. multiple imputation, MI) w oparciu o bezwarunkowy punkt odniesienia.

³Oszacowano przy pomocy testu Cochran-Mantel-Haenszela ze stratyfikacją według stanu cukrzycy i zwłóknienia wątroby w punkcie wyjściowym.

⁴Poprawa w zakresie zwłóknienia definiowana jest jako co najmniej jednopunktowa poprawa w skali zwłóknienia NASH CRN. Brak pogorszenia stłuszczeniowego zapalenia wątroby definiowany jest jako brak wzrostu wskaźnika NAS w zakresie balonowania, stanu zapalnego lub stłuszczenia w stosunku do wartości wyjściowej.

⁵Ustąpienie stłuszczeniowego zapalenia wątroby definiowane jest poprzez wskaźnik NAS wynoszący 0-1 dla stanu zapalnego, 0 dla balonowania i dowolną wartość dla stłuszczenia (według skali NASH CRN). Poprawa w zakresie zwłóknienia definiowana jest jako co najmniej jednopunktowa poprawa w skali zwłóknienia NASH CRN.

⁶Oszacowano przy użyciu modelu ANCOVA z zastosowaniem wielokrotnych imputacji w oparciu o bezwarunkowy punkt odniesienia.

⁷Pacjenci z ośrodków dysponujących niezbędnym sprzętem.

⁸Średnia geometryczna.

Bezpieczeństwo układu sercowo-naczyniowego

Na podstawie wyników randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanego za pomocą placebo, zależnego od wystąpienia zdarzeń badania SELECT, w którym udział wzięło 17 604 pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową oraz $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$, nie

wykazano żadnych oznak szkodliwego wpływu na bezpieczeństwo układu sercowo-naczyniowego ze współczynnikiem ryzyka wynoszącym 0,80 [0,72; 0,90] [95% CI] dla poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych (MACE), zdefiniowanych jako złożony punkt końcowy składający się ze zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (włączając zgon z przyczyn nieokreślonych), niezakończonego zgonem zawału serca oraz niezakończonego zgonem udaru mózgu. Poszczególne składowe miały wpływ na zmniejszenie ryzyka MACE.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań dotyczących produktu leczniczego Kayshild stosowanego w leczeniu MASH w jednej lub kilku podgrupach dzieci i młodzieży (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Dopuszczenie warunkowe

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności treść ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W porównaniu z natywnym GLP-1 semaglutyd charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania wynoszącym około 1 tygodnia, co daje możliwość podawania podskórnego raz na tydzień. Wydłużone działanie produktu jest głównie wynikiem wiązania z albuminami, które prowadzi do zmniejszenia klirensu nerkowego oraz oporności przed rozkładem metabolicznym. Ponadto semaglutyd jest odporny na rozkład przez enzym DPP-4.

Wchłanianie

Średnie stężenie semaglutylu po osiągnięciu stanu równowagi po podaniu podskórnym dawki podtrzymującej semaglutylu określono na około 80 nmol/l u pacjentów z MASH i zwłóknieniem w stopniu F2 lub F3 na podstawie danych pochodzących z badania fazy IIIa, w którym u 90% pacjentów średnie stężenie wynosiło pomiędzy 52 nmol/l a 122 nmol/l. Ekspozycja na semaglutyd w stanie równowagi zwiększa się proporcjonalnie wraz ze wzrostem dawek, rozpoczynając od dawki 0,25 mg do dawki 2,4 mg raz na tydzień. Ekspozycja w stanie równowagi nie zmieniała się w czasie aż do tygodnia 72. Podobną ekspozycję osiągnano po podskórnym podawaniu semaglutylu w brzuch, udo oraz ramię. Bezwzględna biodostępność semaglutylu wynosiła 89%.

Dystrybucja

Średnia objętość dystrybucji semaglutylu po podskórnym podaniu pacjentom z MASH i zwłóknieniem w stopniu F2 lub F3 wynosiła około 13,7 l. Semaglutyd był w znacznym stopniu wiązany przez albuminy osocza (> 99%).

Metabolizm

Przed wydalaniem semaglutyd jest intensywnie metabolizowany na drodze proteolitycznego rozkładu szkieletu peptydowego z następczą beta-oksydacją łańcucha bocznego kwasu tłuszczowego. Jednym z aktywnych enzymów metabolicznych jest obojętna endopeptydaza (NEP).

Eliminacja

Głównymi drogami wydalania metabolitów semaglutylu są mocz i kał. Około 3% wchłoniętej dawki jest wydalane z moczem w postaci niezmienionej.

Klirens semaglutynu u pacjentów z MASH i zwłóknieniem w stopniu F2 lub F3 wynosił w przybliżeniu 0,05 l/godz. Przy okresie półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym około 1 tydzień, semaglutyd jest obecny we krwi przez około 7 tygodni po podaniu ostatniej dawki 2,4 mg.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Na podstawie danych z badań klinicznych fazy II i III z udziałem pacjentów w wieku 18-80 lat, wiek pacjentów nie miał wpływu na farmakokinetykę semaglutynu.

Płeć, rasa i pochodzenie etniczne

Na podstawie danych z badań klinicznych fazy II i III, płeć (494 kobiety, 326 mężczyzn), rasa (przedstawiciele rasy białej i innych (641 pacjentów), przedstawiciele rasy azjatyckiej (179 pacjentów)) i pochodzenie etniczne (Hiszpanie lub Latynosi (137 pacjentów), osoby pochodzenia innego niż hiszpańskie i latynoskie (683 pacjentów)) nie miały wpływu na farmakokinetykę semaglutynu.

Masa ciała

Masa ciała ma wpływ na ekspozycję na semaglutyd. Większa masa ciała powoduje zmniejszenie ekspozycji; 20-procentowa różnica masy między poszczególnymi osobami powoduje około 19-procentową różnicę w zakresie ekspozycji na produkt leczniczy. Dawka 2,4 mg semaglutynu raz na tydzień zapewniła odpowiednią ekspozycję ogólnoustrojową u pacjentów z masą ciała w zakresie od 42,7 do 206 kg.

Zaburzenia czynności nerek

Zaburzenia czynności nerek nie miały istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę semaglutynu. Zostało to wykazane po podaniu pojedynczej dawki 0,5 mg semaglutynu pacjentom z różnym stopniem zaburzenia czynności nerek (pacjentom z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek oraz pacjentom dializowanym) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Wykazano to również w przypadku pacjentów z MASH i łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności nerek w oparciu o dane z badań klinicznych fazy II i III.

Zaburzenia czynności wątroby

Zaburzenia czynności wątroby nie miały żadnego wpływu na ekspozycję na semaglutyd. Farmakokinetykę semaglutynu oceniano u pacjentów z różnym stopniem zaburzeń czynności wątroby (z łagodnymi (klasa A w klasyfikacji Childa-Pugha), umiarkowanymi (klasa B w klasyfikacji Childa-Pugha) lub ciężkimi (klasa C w klasyfikacji Childa-Pugha) zaburzeniami czynności wątroby) w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością wątroby w badaniu dotyczącym podania pojedynczej dawki semaglutynu 0,5 mg.

Zwłóknienie wątroby

Na podstawie danych z badań klinicznych fazy II i III, stopień zwłóknienia wątroby (F1 do F4c) nie miał żadnego wpływu na ekspozycję na semaglutyd.

Cukrzyca

Na podstawie danych z badań klinicznych fazy II i III, występowanie cukrzycy typu 2 nie miało żadnego wpływu na ekspozycję na semaglutyd.

Immunogenność

Do rozwoju przeciwciał przeciwko semaglutynowi u pacjentów leczonych semaglutynem dochodziło rzadko (patrz punkt 4.8) i raczej nie miało to wpływu na farmakokinetykę semaglutynu.

Dzieci i młodzież

Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności semaglutynu u dzieci i młodzieży z MASH poniżej 18 lat. Właściwości farmakokinetyczne semaglutynu oceniano w badaniu klinicznym z udziałem młodzieży w wieku od 12 do poniżej 18 lat z otyłością lub nadwagą i co najmniej jednym współistniejącym schorzeniem związanym z nieprawidłową masą ciała (124 pacjentów, masa ciała 61,6-211,9 kg).

Ekspozycja na semaglutyd u młodzieży była porównywalna do ekspozycji u dorosłych z otyłością lub nadwagą.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym lub genotoksyczności, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Effektem działania produktów leczniczych z grupy agonistów receptora GLP-1 u gryzoni są niestanowiące zagrożenia dla życia guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. W trwających dwa lata badaniach nad rakotwórczością u szczurów i myszy semaglutyd w dawkach powodujących istotną klinicznie ekspozycję wywoływał guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. Nie obserwowano występowania żadnych innych guzów związanych z tym leczeniem. Guzy wywodzące się z komórek C u gryzoni są wynikiem niegenotoksycznego, swoistego mechanizmu, w którym pośredniczy receptor GLP-1, na który gryzonie są szczególnie wrażliwe. Znaczenie tego mechanizmu u ludzi uznaje się za niewielkie, lecz nie można wykluczyć go całkowicie.

W badaniach płodności u szczurów semaglutyd nie wpływał na reprodukcyjność ani płodność samców. U samic przy dawkach powodujących zmniejszenie masy ciała matki stwierdzano wydłużenie cyklu oraz niewielkie skrócenie fazy ciała żółtego (owulacji).

W badaniach dotyczących rozwoju zarodkowo-płodowego szczurów semaglutyd wykazywał działanie embriotoksyczne przy ekspozycji mniejszej niż ekspozycja istotna klinicznie. Semaglutyd powodował znaczne zmniejszenie masy ciała matki oraz zmniejszenie przeżywalności i wzrostu zarodków. U płodów obserwowano ciężkie deformacje szkieletowe i trzewne, w tym wpływ na kości długie, żebra, kręgi, ogon, naczynia krwionośne i komory mózgu. Wyniki oceny mechanistycznej wskazują, że mechanizm embriotoksyczności obejmował zachodzące za pośrednictwem receptorów GLP-1 zaburzenie podaży substancji odżywczych do zarodka poprzez szczurzy pęcherzyk żółtkowy. Ze względu na różnice w anatomii i czynności pęcherzyka żółtkowego między poszczególnymi gatunkami oraz ze względu na brak ekspresji receptora GLP-1 w pęcherzyku żółtkowym u naczelników innych niż ludzie, uznaje się za mało prawdopodobne, że opisywany mechanizm może mieć znaczenie u ludzi. Jednak nie można wykluczyć bezpośredniego wpływu semaglutylu na płód.

W badaniach dotyczących toksycznego wpływu semaglutylu na rozwój królików i makaków (ang. cynomolgus monkeys) stwierdzono zwiększony odsetek poronień i nieznacznie zwiększoną częstość nieprawidłowości rozwoju płodu przy klinicznie istotnej ekspozycji na semaglutyd. Obserwacje te były zbieżne ze znacznym zmniejszeniem masy ciała matki, wynoszącym do 16%. Nie wiadomo, czy obserwowane skutki miały związek ze zmniejszonym spożyciem pokarmów przez matkę poprzez bezpośredni wpływ GLP-1.

Dokonano oceny wzrostu i rozwoju pourodzeniowego makaków. Stwierdzono nieznacznie mniejsze rozmiary potomstwa przy urodzeniu, jednak w okresie karmienia piersią różnice ulegały zatarciu.

U młodych szczurów semaglutyd powodował opóźnienie dojrzewania płciowego zarówno samców, jak i samic. Obserwowane opóźnienia nie miały wpływu na płodność i zdolność do reprodukcji żadnej z płci, ani na zdolność utrzymania ciąży u samic.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu fosforan dwuwodny
Glikol propylenowy
Fenol
Kwas solny (do dostosowania pH)
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Przed użyciem: 3 lata.
Po pierwszym użyciu: 6 tygodni. Przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C lub w lodówce (2 °C – 8 °C).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.
Nie zamrażać.

Na wstrzykiwacz, gdy nie jest w użyciu, należy nakładać nasadkę w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania po pierwszym użyciu produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Szklany wkład 1,5 ml lub 3 ml (szkło typu I) zamknięty na jednym końcu tłokiem gumowym (z gumy chlorobutylowej), a na drugim końcu aluminiową nasadką z wkładką laminowaną (gumą bromobutylową/poliizoprenem). Wkład umieszczony jest w jednorazowym wstrzykiwaczu wykonanym z polipropylenu, polioksymetylenu, poliwęglanu i akrylonitrylo-butadieno-styrenu.

Wielkość opakowania: 1 wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły NovoFine Plus.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Produktu leczniczego Kayshild nie należy stosować, jeśli roztwór nie jest przezroczysty i bezbarwny. Wstrzykiwacza nie należy używać, jeśli został zamrożony.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wstrzykiwacz jest przeznaczony do wielokrotnego użytku. Zawiera cztery (4) dawki.
Po wstrzyknięciu 4 dawek, we wstrzykiwaczu może wciąż pozostać pewna ilość roztworu mimo prawidłowego podania. Wstrzykiwacz nie zawiera wystarczającej ilości roztworu do podania dawki i należy go wyrzucić.

Pacjentom należy zalecić, aby usuwali igły do wstrzykiwań zgodnie z lokalnymi przepisami po każdym wstrzyknięciu i przechowywali wstrzykiwacz z produktem leczniczym Kayshild bez

nałożonej igły do wstrzykiwań. Może to zapobiec blokowaniu się igieł, zanieczyszczeniu, zakażeniu, wyciekaniu roztworu i niedokładnemu dawkowaniu.

Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania tylko przez jedną osobę.

Produkt leczniczy Kayshild można podawać stosując jednorazowe igły 30G, 31G i 32G o długości do 8 mm.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ
ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA
ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA
PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO
WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY
POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST
UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA
WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

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

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 Rozporządzenia (WE) Nr 507/2006, zgodnie z którym, podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Badanie skuteczności po wydaniu pozwolenia (ang. Post-authorisation efficacy study, PAES): NN9931-4553 (ESSENCE) W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania semaglutynu u osób dorosłych ze stłuszczeniowym zapaleniem wątroby związanym z dysfunkcją metaboliczną (ang. metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH) niebędącym następstwem marskości wątroby, z umiarkowanym lub zaawansowanym zwłóknieniem wątroby (stopień zwłóknienia od F2 do F3), podmiot odpowiedzialny jest zobowiązany do przedstawienia końcowych wyników badania NN9931-4553 (ESSENCE), randomizowanego, prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby i kontrolowanego za pomocą placebo badania fazy III.	31 grudnia 2029

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kayshild 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
semaglutyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 1 mg semaglutydu w 1,5 ml (0,68 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu fosforan dwuwodny, glikol propylenowy, fenol, kwas solny/sodu wodorotlenek (do dostosowania pH), woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań

FlexTouch

1 wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły (1 wstrzykiwacz = 4 dawki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

podanie podskórne
raz na tydzień

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Kayshild należy stosować raz na tydzień

Wpisać wybrany dzień tygodnia, w którym lek jest podawany

Wpisać daty podanych raz w tygodniu dawek leku

Otworzyć tutaj

Unieść tutaj

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie przechowywać wstrzykiwacza z nałożoną igłą.
Do stosowania tylko przez jedną osobę.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności – EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Po pierwszym użyciu wstrzykiwacz przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C lub w lodówce.
Nie zamrażać.
W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.
Wyrzucić wstrzykiwacz po upływie 6 tygodni od pierwszego użycia.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2019/001

13. NUMER SERII

Nr serii – Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Kayshild 0,25 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kayshild 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań
FlexTouch
semaglutyd
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

podanie podskórne
raz na tydzień

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

1,5 ml
(4 dawki)

6. INNE

Novo Nordisk A/S

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kayshild 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
semaglutyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 2 mg semaglutydu w 3 ml (0,68 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu fosforan dwuwodny, glikol propylenowy, fenol, kwas solny/sodu wodorotlenek (do dostosowania pH), woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań

FlexTouch

1 wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły (1 wstrzykiwacz = 4 dawki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

podanie podskórne

raz na tydzień

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Kayshild należy stosować raz na tydzień

Wpisać wybrany dzień tygodnia, w którym lek jest podawany

Wpisać daty podanych raz w tygodniu dawek leku

Otworzyć tutaj

Unieść tutaj

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie przechowywać wstrzykiwacza z nałożoną igłą.
Do stosowania tylko przez jedną osobę.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności – EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Po pierwszym użyciu wstrzykiwacz przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C lub w lodówce.
Nie zamrażać.
W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.
Wyrzucić wstrzykiwacz po upływie 6 tygodni od pierwszego użycia.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2019/002

13. NUMER SERII

Nr serii – Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Kayshild 0,5 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kayshild 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań
FlexTouch
semaglutyd
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

podanie podskórne
raz na tydzień

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml
(4 dawki)

6. INNE

Novo Nordisk A/S

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kayshild 1 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
semaglutyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 4 mg semaglutydu w 3 ml (1,34 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu fosforan dwuwodny, glikol propylenowy, fenol, kwas solny/sodu wodorotlenek (do dostosowania pH), woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań

FlexTouch

1 wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły (1 wstrzykiwacz = 4 dawki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

podanie podskórne

raz na tydzień

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Kayshild należy stosować raz na tydzień

Wpisać wybrany dzień tygodnia, w którym lek jest podawany

Wpisać daty podanych raz w tygodniu dawek leku

Otworzyć tutaj

Unieść tutaj

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie przechowywać wstrzykiwacza z nałożoną igłą.
Do stosowania tylko przez jedną osobę.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności – EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Po pierwszym użyciu wstrzykiwacz przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C lub w lodówce.
Nie zamrażać.
W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.
Wyrzucić wstrzykiwacz po upływie 6 tygodni od pierwszego użycia.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2019/003

13. NUMER SERII

Nr serii – Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Kayshild 1 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kayshild 1 mg roztwór do wstrzykiwań
FlexTouch
semaglutyd
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

podanie podskórne
raz na tydzień

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml
(4 dawki)

6. INNE

Novo Nordisk A/S

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kayshild 1,7 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
semaglutyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 6,8 mg semaglutydu w 3 ml (2,27 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu fosforan dwuwodny, glikol propylenowy, fenol, kwas solny/sodu wodorotlenek (do dostosowania pH), woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań

FlexTouch

1 wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły (1 wstrzykiwacz = 4 dawki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

podanie podskórne

raz na tydzień

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Kayshild należy stosować raz na tydzień

Wpisać wybrany dzień tygodnia, w którym lek jest podawany

Wpisać daty podanych raz w tygodniu dawek leku

Otworzyć tutaj

Unieść tutaj

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie przechowywać wstrzykiwacza z nałożoną igłą.
Do stosowania tylko przez jedną osobę.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności – EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Po pierwszym użyciu wstrzykiwacz przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C lub w lodówce.
Nie zamrażać.
W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.
Wyrzucić wstrzykiwacz po upływie 6 tygodni od pierwszego użycia.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2019/004

13. NUMER SERII

Nr serii – Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

Kayshild 1,7 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kayshild 1,7 mg roztwór do wstrzykiwań
FlexTouch
semaglutyd
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

podanie podskórne
raz na tydzień

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml
(4 dawki)

6. INNE

Novo Nordisk A/S

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO TEKTUROWE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Kayshild 2,4 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
semaglutyd

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy wstrzykiwacz zawiera 9,6 mg semaglutydu w 3 ml (3,2 mg/ml).

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: disodu fosforan dwuwodny, glikol propylenowy, fenol, kwas solny/sodu wodorotlenek (do dostosowania pH), woda do wstrzykiwań. W celu uzyskania dalszych informacji należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

roztwór do wstrzykiwań

FlexTouch

1 wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły (1 wstrzykiwacz = 4 dawki)

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

podanie podskórne

raz na tydzień

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

Kayshild należy stosować raz na tydzień

Wpisać wybrany dzień tygodnia, w którym lek jest podawany

Wpisać daty podanych raz w tygodniu dawek leku

Otworzyć tutaj

Unieść tutaj

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Nie przechowywać wstrzykiwacza z nałożoną igłą.
Do stosowania tylko przez jedną osobę.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności – EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce. Nie zamrażać.
Po pierwszym użyciu wstrzykiwacz przechowywać w temperaturze poniżej 30 °C lub w lodówce.
Nie zamrażać.
W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz.
Wyrzucić wstrzykiwacz po upływie 6 tygodni od pierwszego użycia.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

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

12. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/26/2019/005

13. NUMER SERII

Nr serii – Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A

Kayshild 2,4 mg

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA WSTRZYKIWACZA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

Kayshild 2,4 mg roztwór do wstrzykiwań
FlexTouch
semaglutyd
sc.

2. SPOSÓB PODAWANIA

podanie podskórne
raz na tydzień

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

3 ml
(4 dawki)

6. INNE

Novo Nordisk A/S

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Kayshild 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Kayshild 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Kayshild 1 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Kayshild 1,7 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
Kayshild 2,4 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu
semaglutyd

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Kayshild i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kayshild
3. Jak stosować lek Kayshild
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Kayshild
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Kayshild i w jakim celu się go stosuje

Kayshild to lek zawierający substancję czynną o nazwie semaglutyd. Stosuje się go łącznie z dietą i ćwiczeniami fizycznymi w leczeniu osób dorosłych ze stłuszczeniowym zapaleniem wątroby związanym z dysfunkcją metaboliczną (ang. metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH). Lek Kayshild jest stosowany u osób dorosłych z umiarkowanym lub znacznym zwłóknieniem wątroby (bliznowacenie) bez marskości (ciężkie, nieodwracalne bliznowacenie). MASH to choroba, która powoduje gromadzenie się tłuszczu w wątrobie, co może prowadzić do stanu zapalnego, uszkodzenia wątroby i rozwoju tkanki bliznowatej.

Substancja czynna występująca w leku Kayshild, semaglutyd, przypomina naturalnie występujący w organizmie hormon o nazwie glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1). Działanie tego leku na wątrobę powoduje zmniejszenie uszkodzenia wątroby, co jest prawdopodobnie spowodowane przez poprawę czynników metabolicznych, takich jak zmniejszenie masy ciała, poprawa stężenia cukru i lipidów we krwi oraz zmniejszenie stanu zapalnego.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Kayshild

Kiedy nie stosować leku Kayshild

- jeśli pacjent ma uczulenie na semaglutyd lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Kayshild należy omówić to z lekarzem, farmaceutą lub pielęgniarką.

Nie zaleca się stosowania leku Kayshild, jeśli:

- pacjent choruje na cukrzycę typu 1,
- pacjent ma znacznie zmniejszoną czynność nerek,
- pacjent ma umiarkowanie lub znacznie zmniejszoną czynność wątroby oraz MASH,
- u pacjenta występuje ciężka niewydolność serca,
- u pacjenta występuje cukrzycowa choroba oczu (retinopatia).

Istnieje ograniczone doświadczenie w stosowaniu leku Kayshild u pacjentów:

- w wieku 75 lat i starszych;
- z umiarkowanie lub znacznie zmniejszoną czynnością wątroby;
- z nieswoistym zapaleniem jelit;
- z MASH i wskaźnikiem masy ciała (ang. body mass index, BMI) poniżej 25 kg/m² (lub BMI poniżej 23 kg/m² w przypadku Azjatów).

Jeśli którekolwiek z powyższych dotyczy pacjenta, należy skonsultować się z lekarzem.

Jeżeli pacjent ma być poddany operacji ze znieczuleniem (narkoza), powinien powiedzieć lekarzowi, że przyjmuje lek Kayshild.

- **Odwodnienie**

W trakcie stosowania leku Kayshild mogą występować nudności lub wymioty; możliwe jest również występowanie biegunki. Tego typu działania niepożądane mogą prowadzić do odwodnienia pacjenta (utrata płynów). Należy pić dużo płynów w celu uniknięcia odwodnienia. Ma to szczególne znaczenie w przypadku pacjentów z chorobą nerek. W razie jakichkolwiek pytań lub wątpliwości należy skontaktować się z lekarzem.

- **Zapalenie trzustki**

W razie wystąpienia silnego i uporczywego bólu brzucha (patrz punkt 4) należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, ponieważ ból może być objawem stanu zapalnego trzustki (ostrego zapalenia trzustki).

- **Pacjenci z cukrzycą typu 2**

Leku Kayshild nie należy stosować jako zamiennika insuliny. Nie należy stosować leku Kayshild w skojarzeniu z innymi lekami, będącymi agonistami receptora GLP-1 (takimi jak liraglutyd, dulaglutyd, eksenatyd lub liksysenatyd).

- **Małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)**

Stosowanie pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w skojarzeniu z lekiem Kayshild może zwiększać ryzyko małego stężenia cukru we krwi (hipoglikemii). Objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi, patrz punkt 4. Lekarz może poprosić pacjenta o systematyczne mierzenie stężenia cukru we krwi, co może ułatwić lekarzowi podjęcie decyzji o zmianie dawki pochodnej sulfonilomocznika lub insuliny w celu zmniejszenia ryzyka małego stężenia cukru we krwi.

- **Cukrzycowa choroba oczu (retinopatia cukrzycowa)**

W przypadku, gdy pacjent ma retinopatię cukrzycową i stosuje insulinę, ten lek może prowadzić do pogorszenia widzenia, co może wymagać leczenia. Szybka poprawa kontroli stężenia cukru we krwi może prowadzić do przejściowego nasilenia cukrzycowej choroby oczu. Należy poinformować lekarza o cukrzycowej chorobie oczu lub występowaniu problemów ze wzrokiem w trakcie przyjmowania tego leku.

- **Nagle zaburzenia wzroku**
W przypadku zauważenia nagłej utraty widzenia lub szybkiego pogarszania się wzroku podczas stosowania tego leku, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem w celu uzyskania porady. Może być to spowodowane bardzo rzadkim działaniem niepożądanym zwanym nietętniczą przednią niedokrwioną neuropatią nerwu wzrokowego (NAION) (patrz punkt 4: Ciężkie działania niepożądane). Lekarz może skierować pacjenta na badanie okulistyczne i może być konieczne przerwanie stosowania tego leku.
- **Pacjenci z opóźnionym opróżnianiem żołądka (gastropareza)**
W przypadku wystąpienia wolnego (opóźnionego) opróżniania żołądka (zwanego gastroparezą), stosowanie leku Kayshild może prowadzić do wystąpienia ciężkich lub nasilonych działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego. Przed rozpoczęciem stosowania leku Kayshild należy skonsultować się z lekarzem.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo stosowania i skuteczność leku Kayshild u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie były badane, dlatego lek Kayshild nie jest zalecany do stosowania w tej grupie wiekowej.

Lek Kayshild a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować.

W szczególności należy poinformować lekarza, farmaceutę lub pielęgniarkę o przyjmowaniu leków zawierających którąkolwiek z następujących substancji:

- Warfaryna lub inne leki przyjmowane doustnie w celu zmniejszenia krzepliwości krwi (doustne leki przeciwzakrzepowe). Kiedy pacjent rozpoczyna leczenie warfaryną lub podobnymi lekami, może zaistnieć konieczność częstszego wykonywania badań oceniających krzepliwość krwi.

Ciąża i karmienie piersią

Leku nie należy stosować w okresie ciąży, gdyż nie wiadomo, czy może mieć on szkodliwy wpływ na płód. Dlatego w trakcie stosowania tego leku zaleca się zapobieganie ciąży. Kobiety planujące ciążę powinny zaprzestać stosowania niniejszego leku na co najmniej dwa miesiące przed zajściem w ciążę. Jeśli pacjentka zajdzie w ciążę lub jest w ciąży, przypuszcza że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko w czasie stosowania tego leku, powinna natychmiast skonsultować się z lekarzem, ponieważ leczenie będzie musiało zostać przerwane.

Nie należy stosować leku w okresie karmienia piersią, gdyż nie wiadomo czy lek ten przenika do mleka matki.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Kayshild nie ma wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

U niektórych pacjentów stosujących lek Kayshild mogą pojawić się zawroty głowy, głównie podczas pierwszych 4 miesięcy leczenia (patrz punkt 4). W przypadku występowania zawrotów głowy należy zachować szczególną ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. W celu uzyskania dalszych informacji, należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Podczas stosowania tego leku w skojarzeniu z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną może wystąpić małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia), co może zmniejszać zdolność koncentracji. Należy unikać prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku pojawienia się jakichkolwiek objawów małego stężenia cukru we krwi. W celu uzyskania informacji na temat zwiększonego ryzyka związanego z małym stężeniem cukru we krwi, patrz punkt 2, „Ostrzeżenia i środki ostrożności”; objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi, patrz punkt 4. W celu uzyskania dalszych informacji, należy skontaktować się z lekarzem.

Lek Kayshild zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak stosować lek Kayshild

Ten lek należy zawsze stosować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

Jaką ilość leku należy wstrzykiwać

Zalecana dawka to 2,4 mg raz na tydzień.

Leczenie rozpoczyna się od małej dawki, którą należy stopniowo zwiększać w ciągu 16 tygodni leczenia.

- Stosowanie leku Kayshild rozpoczyna się od dawki początkowej, która wynosi 0,25 mg raz na tydzień.
- Lekarz zaleci stopniowe zwiększanie dawki co 4 tygodnie do momentu osiągnięcia zalecanej dawki 2,4 mg raz na tydzień.
- Po osiągnięciu zalecanej dawki 2,4 mg, nie zaleca się dalszego zwiększania dawki.
- W przypadku występowania bardzo uporczywych nudności lub wymiotów należy porozmawiać z lekarzem o opóźnieniu zwiększenia dawki lub jej obniżeniu do dawki przyjmowanej poprzednio, do czasu aż dolegliwości ulegną złagodzeniu.

Zwykle należy stosować się do wskazówek zawartych w poniższej tabeli.

Zwiększanie dawki	Dawka tygodniowa
Tygodnie 1–4	0,25 mg
Tygodnie 5–8	0,5 mg
Tygodnie 9–12	1 mg
Tygodnie 13–16	1,7 mg
Od tygodnia 17	2,4 mg

Lekarz będzie regularnie oceniał wyniki leczenia.

Jak podawać lek Kayshild

Lek Kayshild powinien być wstrzykiwany pod skórę (wstrzyknięcie podskórne). Nie należy go wstrzykiwać do żyły ani do mięśnia.

- Najlepsze miejsca do wykonania wstrzyknięcia to ramię, udo i brzuch.
- Przed użyciem wstrzykiwacza po raz pierwszy lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka pokaże pacjentowi, jak go używać.

Szczegółowe instrukcje dotyczące obsługi wstrzykiwacza znajdują się na odwrocie tej ulotki.

Pacjenci z cukrzycą typu 2

Pacjent powinien poinformować lekarza, że choruje na cukrzycę typu 2. Lekarz może dostosować dawkę leków przeciwcukrzycowych przyjmowanych przez pacjenta, aby zapobiec wystąpieniu małego stężenia cukru we krwi.

Kiedy stosować lek Kayshild

- Ten lek należy podawać raz w tygodniu, najlepiej w tym samym dniu tygodnia.
- Wstrzyknięcia pacjent może wykonywać samodzielnie o dowolnej porze dnia, niezależnie od posiłków.

W razie konieczności można zmienić dzień cotygodniowych wstrzyknięć tego leku, pod warunkiem że od ostatniego wstrzyknięcia upłynęły co najmniej 3 dni. Po dokonaniu wyboru nowego dnia podawania leku, należy kontynuować podawanie leku raz na tydzień.

Zastosowanie większej niż zalecana dawki leku Kayshild

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem. Mogą wystąpić objawy niepożądane, na przykład nudności, wymioty lub biegunka, które mogą spowodować odwodnienie (utrata płynów).

Pominięcie zastosowania leku Kayshild

W przypadku, gdy pominięto podanie dawki i:

- upłynęło nie więcej niż 5 dni od ustalonego dnia stosowania leku Kayshild, lek należy przyjąć, gdy tylko pacjent sobie o tym przypomni. Następną dawkę należy wstrzymać jak zwykle, w wybranym uprzednio dniu tygodnia.
- upłynęło ponad 5 dni od ustalonego dnia stosowania leku Kayshild, należy pominąć dawkę, która nie została podana. Następną dawkę należy wstrzymać jak zwykle, w wybranym uprzednio dniu tygodnia.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia dawki pominiętej.

Przerwanie stosowania leku Kayshild

Nie należy przerywać stosowania tego leku bez konsultacji z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza, farmaceuty lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Ciężkie działania niepożądane

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- powikłania wynikające z cukrzycowej choroby oczu (retinopatii cukrzycowej) – jeśli w trakcie leczenia tym lekiem u pacjenta chorującego na cukrzycę wystąpią jakiegokolwiek problemy ze wzrokiem, na przykład zaburzenia widzenia, pacjent powinien poinformować o tym lekarza.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów)

- stan zapalny trzustki (ostre zapalenie trzustki). Do objawów zapalenia trzustki należy silny i długotrwały ból brzucha, który może obejmować również plecy. W przypadku wystąpienia takich objawów należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

Rzadko (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1000 pacjentów)

- ciężkie reakcje alergiczne (reakcje anafilaktyczne, obrzęk naczynioruchowy). W razie wystąpienia objawów, takich jak trudności z oddychaniem, obrzęk, zawroty głowy, przyspieszona akcja serca, pocenie się i utrata przytomności lub nagły obrzęk podskórny w obrębie twarzy, gardła, rąk lub nóg, należy natychmiast zwrócić się o pomoc medyczną i skontaktować z lekarzem, ponieważ obrzęk gardła może zablokować drogi oddechowe, co może zagrażać życiu.

Bardzo rzadko (mogą wystąpić rzadziej niż u 1 na 10 000 pacjentów)

- choroba oka zwana nietętniczną przednią niedokrwienną neuropatią nerwu wzrokowego (NAION), która może spowodować bezbolesną utratę widzenia w jednym oku. W przypadku zauważenia nagłego lub stopniowego pogarszania wzroku, należy natychmiast skontaktować się z lekarzem (patrz punkt 2: „Nagłe zaburzenia wzroku”).

Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

- niedrożność jelit. Ciężka postać zaparcia z dodatkowymi objawami, takimi jak ból brzucha, wzdęcia, wymioty itp.

Inne działania niepożądane

Bardzo często (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- ból głowy
- nudności (mdłości)
- wymioty
- biegunka
- zaparcie
- ból brzucha
- uczucie osłabienia lub zmęczenia

– są głównie obserwowane w okresie zwiększania dawki i zwykle są przemijające.

Często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- zawroty głowy
- dolegliwości żołądkowe lub niestrawność
- odbijanie
- gazy jelitowe (wzdęcia)
- wzdęcie brzucha
- zapalenie błony śluzowej żołądka (nieżyt żołądka) – do objawów należą ból brzucha, nudności lub wymioty
- refluks lub zgaga – inaczej „choroba refluksowa przełyku”
- kamica żółciowa
- wypadanie włosów
- reakcje w miejscu wstrzyknięcia
- zmiana odczuć skórnych
- opóźnienie opróżniania żołądka
- zwiększona aktywność enzymów trzustkowych (takich jak lipaza) w wynikach badań krwi
- zapalenie żołądka i jelit (grypa żołądkowa)
- niskie ciśnienie krwi
- zmiana odczuwania smaku pokarmów lub napojów
- małe stężenie cukru we krwi (hipoglikemia) u pacjentów z cukrzycą typu 2.

Objawy zapowiadające małe stężenie cukru we krwi mogą pojawić się nagle. Do objawów tych należą między innymi: zimne poty, chłodna blada skóra, ból głowy, przyspieszona akcja serca, nudności, napady silnego głodu, zmiany widzenia, uczucie senności lub osłabienia, nerwowość, niepokój, stan splątania, zaburzenia koncentracji lub drżenie.

Lekarz udzieli informacji na temat tego, jak leczyć małe stężenie cukru we krwi i jak postępować w przypadku pojawienia się objawów zapowiadających ten stan.

Wystąpienie małego stężenia cukru we krwi jest bardziej prawdopodobne, jeżeli stosowana jest równocześnie pochodna sulfonilomocznika lub insulina. Lekarz może zmniejszyć dawki tych leków przed zastosowaniem tego leku.

Niezbyt często (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 pacjentów)

- przyspieszona akcja serca
- zwiększona aktywność enzymów trzustkowych (takich jak amylaza) w wynikach badań krwi
- zawroty głowy lub uczucie zamroczenia przy wstawaniu lub siadaniu, spowodowane obniżeniem ciśnienia krwi.

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi, farmaceucie lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Kayshild

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie wstrzykiwacza i opakowaniu zewnętrznym po: „Termin ważności – EXP”. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przed otwarciem

Przechowywać w lodówce (2 °C – 8 °C). Nie zamrażać. Przechowywać z dala od elementu chłodzącego.

Podczas stosowania

- Wstrzykiwacz można przechowywać przez 6 tygodni w temperaturze poniżej 30 °C lub w lodówce (2 °C – 8 °C), z dala od elementu chłodzącego. Nie zamrażać ani nie używać uprzednio zamrożonego leku Kayshild.
- W celu ochrony przed światłem nakładać nasadkę na wstrzykiwacz, gdy wstrzykiwacz nie jest używany.

Nie należy stosować tego leku, jeśli roztwór nie jest przezroczysty i bezbarwny.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których już się nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Kayshild

- Substancją czynną leku jest semaglutyd.

Kayshild 0,25 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz zawiera 1 mg semaglutydu w 1,5 ml (0,68 mg/ml).

Kayshild 0,5 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz zawiera 2 mg semaglutydu w 3 ml (0,68 mg/ml).

Kayshild 1 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz zawiera 4 mg semaglutydu w 3 ml (1,34 mg/ml).

Kayshild 1,7 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz zawiera 6,8 mg semaglutydu w 3 ml (2,27 mg/ml).

Kayshild 2,4 mg roztwór do wstrzykiwań

Każdy wstrzykiwacz zawiera 9,6 mg semaglutydu w 3 ml (3,2 mg/ml).

- Pozostałe składniki to disodu fosforan dwuwodny, glikol propylenowy, fenol, kwas solny/sodu wodorotlenek (do dostosowania pH), woda do wstrzykiwań. Patrz także punkt 2, „Lek Kayshild zawiera sól” w celu uzyskania informacji na temat sodu.

Jak wygląda lek Kayshild i co zawiera opakowanie

Lek Kayshild to przezroczysty i bezbarwny roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu.

Każdy wstrzykiwacz zawiera cztery (4) dawki leku. Po wstrzyknięciu 4 dawek, we wstrzykiwaczu może wciąż pozostać pewna ilość roztworu mimo prawidłowego podania. Wstrzykiwacz nie zawiera wystarczającej ilości roztworu do podania dawki i należy go wyrzucić.

Wielkość opakowania: 1 wstrzykiwacz i 4 jednorazowe igły NovoFine Plus.

Podmiot odpowiedzialny

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

Wytwórca

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

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

Instrukcja stosowania leku Kayshild

Przed użyciem wstrzykiwacza Kayshild do stosowania raz w tygodniu **należy zawsze uważnie zapoznać się z treścią niniejszej instrukcji** oraz omówić z lekarzem, pielęgniarką lub farmaceutą jak prawidłowo wykonywać wstrzyknięcia leku Kayshild.

Wstrzykiwacz Kayshild z funkcją nastawiania dawki **zawiera cztery dawki leku Kayshild, co odpowiada czterem podaniom raz w tygodniu.**

Liczbę przyjętych wstrzyknięć oraz ilość pozostałych we wstrzykiwaczu dawek należy kontrolować posługując się tabelą znajdującą się pod wieczkiem opakowania zewnętrznego.

Lek Kayshild jest dostępny w pięciu różnych wariantach wstrzykiwaczy, z których każdy zawiera odpowiednią przepisaną dawkę semaglutylidu:

0,25 mg

0,5 mg

1 mg

1,7 mg

2,4 mg

Zawsze należy rozpocząć od sprawdzenia etykiety wstrzykiwacza, aby upewnić się, że zawiera on przepisaną dawkę leku Kayshild.

Wstrzykiwacz jest przeznaczony do stosowania z jednorazowymi igłami 30G, 31G i 32G o długości do 8 mm.

W skład opakowania wchodzi:

- wstrzykiwacz Kayshild
- 4 igły NovoFine Plus
- ulotka dołączona do opakowania

Wstrzykiwacz Kayshild (przykład)

Uwaga: Wstrzykiwacz używany przez pacjenta może różnić się rozmiarem, a etykieta kolorem od wstrzykiwacza pokazanego na rysunku poniżej. Niniejsza instrukcja ma zastosowanie do wszystkich wstrzykiwaczy Kayshild.



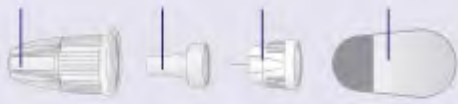
Igła NovoFine Plus (przykład)

Zewnętrzna osłonka igły

Wewnętrzna osłonka igły

Igła

Papierowa nalepka

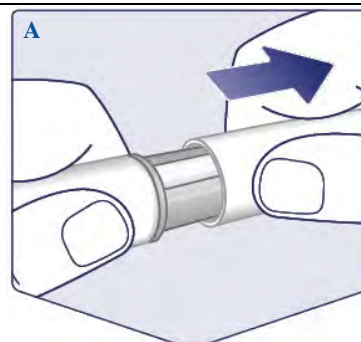


1. Przygotowanie wstrzykiwacza z nową igłą

Sprawdzić nazwę oraz dawkę na wstrzykiwaczu, aby upewnić się, że zawiera on dawkę leku Kayshild przepisaną przez lekarza.

Zdjąć nasadkę wstrzykiwacza.

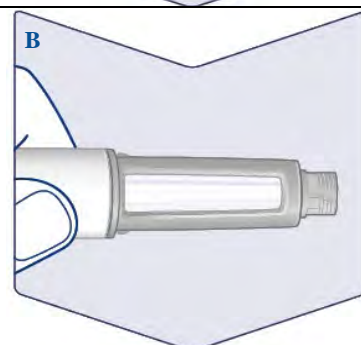
(Patrz rysunek A).



Sprawdzić, czy roztwór we wstrzykiwaczu jest przezroczysty i bezbarwny.

Spojrzyć przez okienko wstrzykiwacza. Jeśli lek Kayshild jest mętny lub zabarwiony, nie używać wstrzykiwacza.

(Patrz rysunek B).

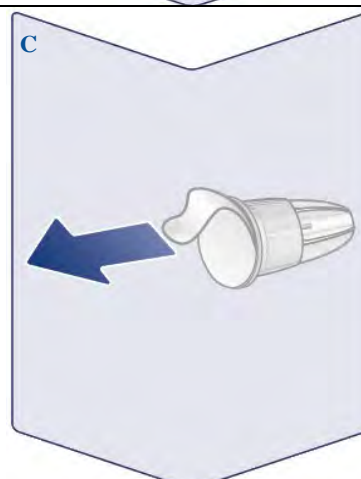


Do każdego wstrzyknięcia należy zawsze użyć nowej igły.

Wziąć igłę gdy jest się gotowym do wykonania wstrzyknięcia. Sprawdzić czy papierowa nalepka i zewnętrzna osłonka igły nie zawierają uszkodzeń. Jakikolwiek widoczne uszkodzenie może mieć wpływ na sterylność. Igłę należy wyrzucić i użyć nowej.

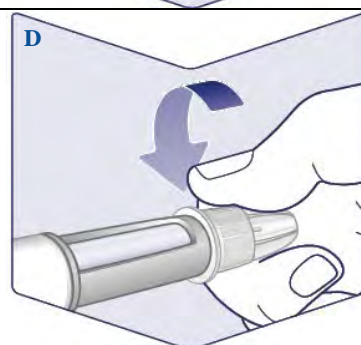
Oderwać papierową nalepkę.

(Patrz rysunek C).



Trzymając prosto, nałożyć igłę na wstrzykiwacz. Przykręcić ją do oporu.

(Patrz rysunek D).



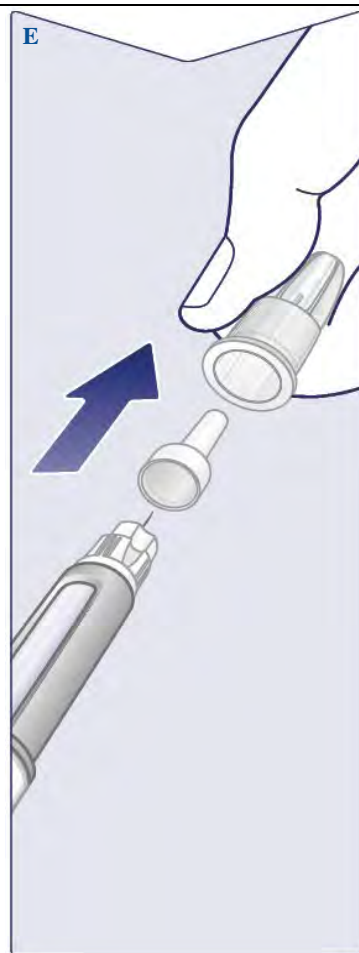
Igła jest osłonięta dwiema osłonkami. Należy zdjąć obie osłonki. Jeśli pacjent nie zdejmie obu osłonek, lek Kayshild nie zostanie wstrzyknięty.

Zdjąć zewnętrzną osłonkę igły i zachować ją na później. Będzie potrzebna po wstrzyknięciu w celu bezpiecznego usunięcia igły ze wstrzykiwacza.

Zdjąć i wyrzucić wewnętrzną osłonkę igły. Na końcu igły może pojawić się kropla leku Kayshild. W przypadku pierwszego użycia nowego wstrzykiwacza należy mimo to sprawdzić przepływ leku Kayshild. Patrz „**Sprawdzanie przepływu przed użyciem każdego nowego wstrzykiwacza**”.

Nigdy nie należy używać zgiętej ani uszkodzonej igły. Patrz „**Instrukcje dotyczące igieł**” poniżej, aby uzyskać więcej informacji na temat sposobu obchodzenia się z igłami.

(Patrz rysunek E).



Sprawdzanie przepływu przed użyciem każdego nowego wstrzykiwacza

Jeżeli wstrzykiwacz Kayshild był już używany, należy przejść do punktu „**2. Nastawianie dawki**”.

Przepływ leku Kayshild należy sprawdzić tylko przed wykonaniem **pierwszego wstrzyknięcia za pomocą każdego nowego wstrzykiwacza.**

Obrócić pokrętko nastawiania dawki do pozycji, w której widoczny będzie symbol sprawdzania przepływu (■ ■ ▲).

(Patrz rysunek F).



Upewnić się, że symbol sprawdzania przepływu znajduje się w jednej linii ze wskaźnikiem dawki.

(Patrz rysunek G).



Sprawdzanie przepływu

Trzymać wstrzykiwacz igłą skierowaną do góry.

Wcisnąć przycisk podania dawki i przytrzymać go do momentu, gdy licznik dawki powróci do pozycji 0.
Wartość 0 musi zrównać się ze wskaźnikiem dawki.

Na końcu igły powinna pojawić się kropla leku Kayshild.
Pojawienie się kropli oznacza, że wstrzykiwacz jest gotowy do użycia.

Jeżeli kropla nie pojawi się, należy ponownie sprawdzić przepływ. **Przepływ można sprawdzić tylko dwa razy.**

Jeśli kropla nadal się nie pojawiła, **należy zmienić igłę i jeszcze raz sprawdzić przepływ.**

Jeśli kropla leku Kayshild wciąż się nie pojawiła, **nie należy używać tego wstrzykiwacza.**

(Patrz rysunek H).



2. Nastawianie dawki

Obracać pokrętko nastawiania dawki do momentu, **gdy licznik dawki zatrzyma się i wskaże przepisaną dawkę.**

(Patrz rysunek I).



Zanim na liczniku pojawi się dawka, widoczna będzie przerywana linia (I).

Kliknięcia pokrętki nastawiania dawki różnią się przy obrocie do przodu, do tyłu i gdy przekroczona zostanie wartość przepisanej dawki. Kliknięcia będzie słycać za każdym razem, kiedy obracane będzie pokrętko nastawiania dawki. Nie należy nastawiać dawki na podstawie liczby usłyszanych kliknięć.

(Patrz rysunek J).



Zrównanie się wartości przepisanej dawki ze wskaźnikiem dawki oznacza, że wybrano właściwą dawkę. Na tym rysunku jako przykład pokazano dawkę **0,25 mg**.

Gdy licznik dawki zatrzyma się przed przepisaną wartością dawki, patrz punkt „Czy we wstrzykiwaczu pozostała wystarczająca ilość leku Kayshild?” poniżej.

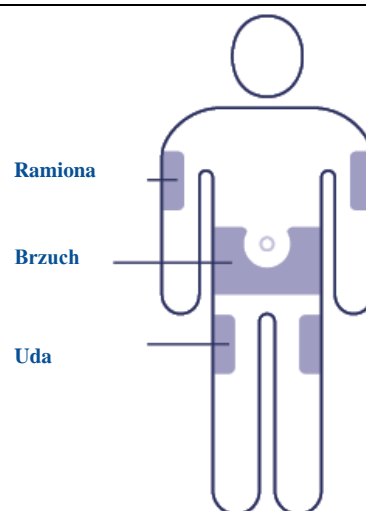
(Patrz rysunek K).



Wybór miejsca wstrzyknięcia

Można wybrać ramiona, uda lub brzuch (należy zachować odległość 5 cm od pępka).

Każdego tygodnia lek można wstrzykiwać w ten sam obszar ciała, jednak nie należy podawać go w to samo miejsce, co uprzednio.

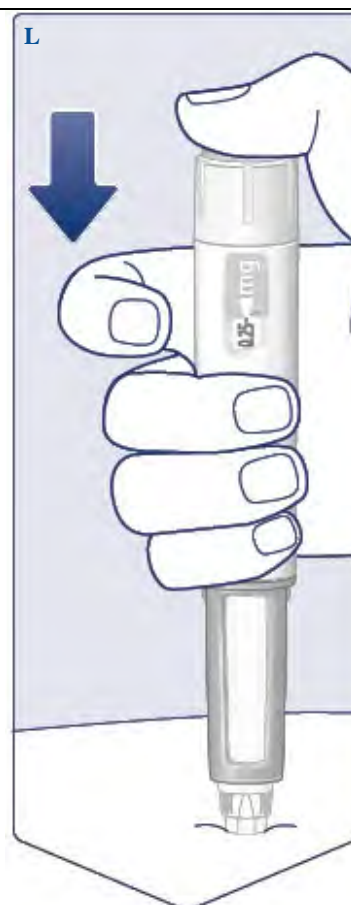


3. Wstrzyknięcie dawki

Wprowadzić igłę pod skórę.

Upewnić się, że licznik dawki jest widoczny. Nie zakrywać go palcami. Mogłoby to spowodować przerwanie wstrzykiwania.

(Patrz rysunek L).



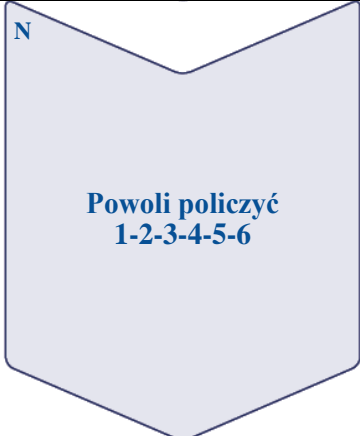
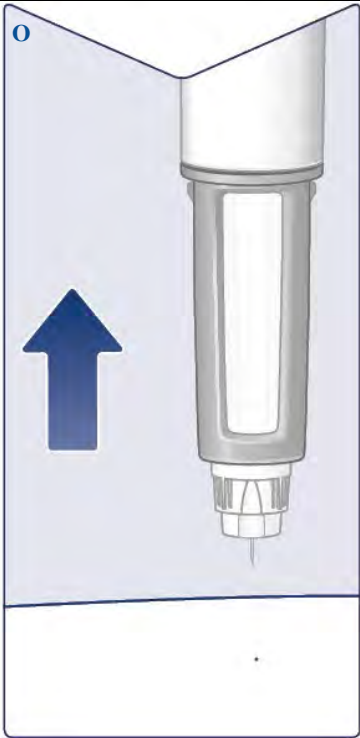
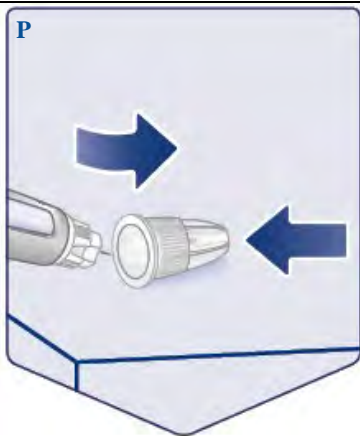
Wcisnąć przycisk podania dawki i przytrzymać go do momentu, kiedy licznik dawki pokaże **0**.

(Patrz rysunek M).

Nadal przytrzymując przycisk podania dawki z igłą wbitą w skórę, należy powoli policzyć do 6. Wartość **0** musi zrównać się ze wskaźnikiem dawki. Gdy licznik dawki powróci do pozycji **0** można usłyszeć lub poczuć kliknięcie.

(Patrz rysunek N).



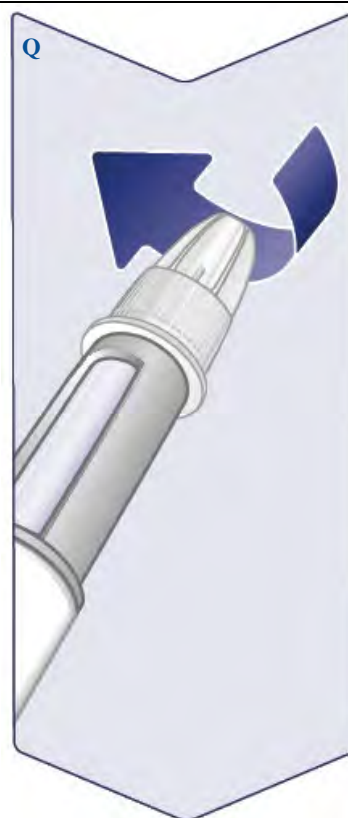
	<p>N</p> <p>Powoli policzyć 1-2-3-4-5-6</p> 
<p>Wyjąć igłę ze skóry. Jeśli igła zostanie wyjęta zbyt wcześnie, z końcówki igły może wyciekać lek Kayshild, a pełna dawka może nie zostać podana. Jeśli w miejscu wstrzyknięcia pojawi się krew, należy je lekko ucisnąć, aby zatrzymać krwawienie.</p> <p>Po wstrzyknięciu, na końcu igły może pojawić się kropla leku Kayshild. Jest to normalne i nie ma wpływu na podaną dawkę.</p> <p>(Patrz rysunek O).</p>	<p>O</p> 
<p>4. Po wykonaniu wstrzyknięcia</p> <p>Wprowadzić koniec igły do zewnętrznej osłonki igły na płaskiej powierzchni, bez dotykania igły ani zewnętrznej osłonki igły.</p> <p>Gdy igła zostanie schowana, ostrożnie docisnąć zewnętrzną osłonkę igły do oporu.</p> <p>(Patrz rysunek P).</p>	<p>P</p> 

Odkręcić igłę i zachowując ostrożność usunąć ją zgodnie z instrukcjami przekazanymi przez lekarza, pielęgniarkę, farmaceutę lub lokalne władze.

Nigdy nie należy nakładać ponownie na igłę wewnętrzną osłonki igły. Można ukłuć się igłą.

Zawsze, po każdym wstrzyknięciu należy natychmiast usunąć igłę, aby zapobiec blokowaniu się igieł, zanieczyszczeniu, zakażeniu lub niedokładnemu dawkowaniu. **Nigdy nie należy przechowywać wstrzykiwacza z nałożoną igłą.**

(Patrz rysunek Q).





Po każdym użyciu **należy nałożyć nasadkę na** wstrzykiwacz w celu ochrony leku Kayshild przed światłem.

(Patrz rysunek R).



Gdy wstrzykiwacz zostanie opróżniony, należy wyrzucić go bez nałożonej igły zgodnie z instrukcjami przekazanymi przez lekarza, pielęgniarkę, farmaceutę lub lokalne władze.

Nasadkę wstrzykiwacza i puste opakowanie tekturowe można wyrzucić do domowych pojemników na odpadki.

Instrukcje dotyczące igieł	
<p>Jak sprawdzić czy igła nie jest zablokowana lub uszkodzona</p> <ul style="list-style-type: none"> • Jeśli po przytrzymaniu przycisku podania dawki licznik dawki nie pokaże wartości 0, igła mogła ulec zablokowaniu lub uszkodzeniu. • W takim przypadku lek Kayshild nie został podany nawet wtedy, gdy licznik dawki przesunął się i nie wskazuje początkowo nastawionej dawki. <p>Postępowanie w przypadku zablokowania igły Należy zmienić igłę w sposób opisany w punkcie „1. Przygotowanie wstrzykiwacza z nową igłą” oraz przejść do punktu „2. Nastawianie dawki”.</p>	
Dbanie o wstrzykiwacz	
<p>Ze wstrzykiwaczem należy obchodzić się ostrożnie. Nieostrożne lub nieprawidłowe posługiwanie się wstrzykiwaczem może spowodować niedokładne dawkowanie. W takim przypadku pacjent może nie uzyskać oczekiwanego wyniku leczenia lekiem Kayshild.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Należy zapoznać się z warunkami przechowywania wstrzykiwacza zamieszczonymi w ulotce na odwrocie niniejszej instrukcji. • Nie wstrzykiwać leku Kayshild, jeśli był narażony na bezpośrednie działanie światła słonecznego. • Nie narażać leku Kayshild na działanie mrozu i nigdy nie wstrzykiwać leku Kayshild, jeśli został uprzednio zamrożony. Wyrzucić wstrzykiwacz. • Nie upuszczać wstrzykiwacza ani nie uderzać nim o twarde powierzchnie. • Nie próbować ponownie napełniać wstrzykiwacza. Pusty wstrzykiwacz należy wyrzucić. • Nie próbować naprawiać ani rozmontowywać wstrzykiwacza. • Nie narażać wstrzykiwacza na kurz, zanieczyszczenia ani kontakt z cieczami. • Nie myć, nie moczyć ani nie smarować wstrzykiwacza. W razie konieczności wyczyścić wstrzykiwacz ściereczką nasączoną łagodnym detergentem. 	
Czy we wstrzykiwaczu pozostała wystarczająca ilość leku Kayshild?	
<p>Jeśli licznik dawki zatrzyma się przed osiągnięciem przepisanej dawki, oznacza to, że ilość leku Kayshild, która pozostała we wstrzykiwaczu jest niewystarczająca do podania pełnej dawki. Należy wyrzucić wstrzykiwacz i użyć nowego wstrzykiwacza z lekiem Kayshild.</p>	
 Ważne informacje	
<ul style="list-style-type: none"> • Należy podawać tylko jedną dawkę leku Kayshild raz w tygodniu. W przypadku nieprzestrzegania zaleceń dotyczących stosowania leku Kayshild pacjent może nie uzyskać oczekiwanego wyniku leczenia tym lekiem. • W przypadku przyjmowania więcej niż jednego leku we wstrzyknięciach, bardzo ważne jest sprawdzenie nazwy i dawki leku na etykiecie wstrzykiwacza przed jego użyciem. 	

- **Osoby niedowidzące, które nie mogą zastosować się do niniejszych instrukcji, nie powinny używać tego wstrzykiwacza bez pomocy.** Należy uzyskać pomoc osoby dobrze widzącej, przeszkolonej w zakresie stosowania wstrzykiwacza z lekiem Kayshild.
- Wstrzykiwacz i igły należy zawsze trzymać **w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla innych osób, zwłaszcza dzieci.**
- **Nigdy nie należy udostępniać** swojego wstrzykiwacza ani igieł innym osobom.
- **Igły są przeznaczone wyłącznie do jednorazowego użytku. Nigdy nie należy ponownie używać igieł,** ponieważ może to prowadzić do ich zablokowania, zanieczyszczenia, zakażenia oraz niedokładnego dawkowania.
- Opiekunowie muszą **bardzo ostrożnie obchodzić się ze zużytymi igłami,** aby zapobiec przypadkowemu ukłuciu się igłą i zakażeniu.

ANEKS IV

**WNIOSKI DOTYCZĄCE PRZYZNANIA POZWOLENIA W TRYBIE WARUNKOWEGO
DOPUSZCZENIA DO OBROTU PRZEDSTAWIONE PRZEZ EUROPEJSKĄ AGENCJĘ
LEKÓW**

Wnioski przedstawione przez Europejską Agencję Leków dotyczące:

- **przyznania pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu**

Po rozpatrzeniu wniosku CHMP uznaje, że bilans korzyści do ryzyka jest korzystny i zaleca przyznanie pozwolenia w trybie warunkowego dopuszczenia do obrotu, co zostało szerzej omówione w Europejskim Publicznym Sprawozdaniu Oceniającym.