

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Kayshild 0,25 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Kayshild 0,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Kayshild 1 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Kayshild 1,7 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Kayshild 2,4 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Kayshild 0,25 mg raztopina za injiciranje

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 1 mg semaglutida* v 1,5 ml raztopine. En ml raztopine vsebuje 0,68 mg semaglutida*. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 4 odmerke po 0,25 mg.

Kayshild 0,5 mg raztopina za injiciranje

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 2 mg semaglutida* v 3 ml raztopine. En ml raztopine vsebuje 0,68 mg semaglutida*. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 4 odmerke po 0,5 mg.

Kayshild 1 mg raztopina za injiciranje

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 4 mg semaglutida* v 3 ml raztopine. En ml raztopine vsebuje 1,34 mg semaglutida*. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 4 odmerke po 1 mg.

Kayshild 1,7 mg raztopina za injiciranje

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 6,8 mg semaglutida* v 3 ml raztopine. En ml raztopine vsebuje 2,27 mg semaglutida*. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 4 odmerke po 1,7 mg.

Kayshild 2,4 mg raztopina za injiciranje

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 9,6 mg semaglutida* v 3 ml raztopine. En ml raztopine vsebuje 3,2 mg semaglutida*. En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 4 odmerke po 2,4 mg.

*Analog humanega glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1, glucagon-like peptide-1), pridobljen iz *Saccharomyces cerevisiae* s tehnologijo rekombinantne DNA.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje (injekcija) [FlexTouch]

Bistra in brezbarvna izotonična raztopina; pH = 7,4.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Kayshild je indicirano v kombinaciji z dieto in telesno vadbo za zdravljenje odraslih bolnikov z necirotičnim steatohepatitisom, povezanim s presnovno motnjo (MASH, metabolic dysfunction-associated steatohepatitis), z zmerno do napredovalo fibrozo jeter (stopnje fibroze F2 do F3).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Vzdrževalni odmerek 2,4 mg semaglutida enkrat na teden se doseže z začetnim odmerkom 0,25 mg. Za zmanjšanje verjetnosti pojava simptomov v prebavnem traktu je treba odmerek v 16-tedenskem obdobju povečati na vzdrževalni odmerek 2,4 mg enkrat na teden (glejte preglednico 1). V primeru pojava znatnih simptomov v prebavnem traktu je treba razmisliti o odložitvi povečanja odmerka ali znižanju na prejšnji odmerek, dokler se simptomi ne izboljšajo. Ko se simptomi izboljšajo, je treba poskusiti odmerek ponovno povečati.

Preglednica 1 Režim povečevanja odmerka

Povečevanje odmerka	Tedenski odmerek
1.–4. teden	0,25 mg
5.–8. teden	0,5 mg
9.–12. teden	1 mg
13.–16. teden	1,7 mg
Vzdrževalni odmerek	2,4 mg

Tedenski odmerki, večji od 2,4 mg, niso priporočljivi.

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2

Da bi se zmanjšalo tveganje za hipoglikemijo, je treba ob uvedbi zdravljenja s semaglutidom pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 razmisliti o zmanjšanju odmerka sočasno uporabljanega insulina ali sekretagogov insulina (kot so sulfonilsečnine) (glejte poglavje 4.4).

Izpuščeni odmerek

V primeru izpuščenega odmerka je treba odmerek injicirati čim prej, znotraj 5 dni po izpuščenem odmerku. Če je od izpuščenega odmerka minilo že več kot 5 dni, je treba izpuščeni odmerek preskočiti in naslednji odmerek injicirati na redni dan po urniku. V vsakem primeru lahko bolniki nato nadaljujejo zdravljenje po ustaljenem urniku enkrat na teden. Če je izpuščenih več odmerkov, je treba razmisliti o zmanjšanju začetnega odmerka za ponovno uvedbo zdravljenja.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Odmerka na podlagi starosti ni treba prilagajati. Terapevtskih izkušenj pri zdravljenju bolnikov, starih 75 let ali več, je malo.

Okvara ledvic

Pri zdravljenju bolnikov z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Izkušenj z uporabo semaglutida pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je malo. Zdravljenje s semaglutidom ni priporočljivo pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ($eGFR < 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), vključno z bolniki s končno ledvično odpovedjo (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Okvara jeter

Pri zdravljenju bolnikov z blago (stopnje Child-Pugh A) ali zmerno (stopnje Child-Pugh B) okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Izkušenj z uporabo semaglutida pri bolnikih s hudo (stopnje Child-Pugh C) okvaro jeter je malo. Uvedba zdravljenja s semaglutidom ni priporočljiva pri bolnikih s hudo okvaro jeter; pri bolnikih z zmerno okvaro jeter pa je potrebna previdnost (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Pri bolnikih z MASH in ohranjenim delovanjem jeter je varnostni profil dobro raziskan (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih z MASH in F4c (stopnje Child-Pugh A) je izkušenj malo, vendar so rezultati glede varnosti podobni kot pri študijah pri bolnikih z ohranjenim delovanjem jeter. Izkušenj pri bolnikih z MASH in zmerno ali hudo okvaro jeter ni.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila Kayshild pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

za subkutano uporabo

Zdravilo Kayshild je treba injicirati enkrat na teden ob kateri koli uri, ne glede na obroke.

Injicirati ga je treba subkutano v trebuh, stegno ali nadlaket. Mesto injiciranja je mogoče spreminjati. Zdravila se ne sme injicirati intravensko ali intramuskularno.

Dan tedenskega odmerjanja se po potrebi lahko spremeni, če je časovni razmik med dvema odmerkoma vsaj 3 dni (> 72 ur). Po izbiri novega dneva za injiciranje zdravila je treba nadaljevati z odmerjanjem enkrat na teden.

Bolnikom je treba svetovati, da pred uporabo zdravila natančno preberejo navodila za uporabo, priložena v pakiranju.

Za dodatne informacije pred injiciranjem zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Aspiracija v povezavi s splošno anestezijo ali globoko sedacijo

Pri bolnikih, ki so prejeli agoniste receptorja GLP-1 in so bili izpostavljeni splošni anesteziji ali globoki sedaciji, so poročali o primerih pljučne aspiracije. Zato je treba pred izvajanjem postopkov s splošno anestezijo ali globoko sedacijo upoštevati povečano tveganje za ostanke želodčne vsebine zaradi zapoznelega praznjenja želodca (glejte poglavje 4.8).

Učinki na prebavila in dehidracija

Uporaba agonistov receptorjev GLP-1 je lahko povezana z neželenimi učinki na prebavila. To je treba upoštevati pri zdravljenju bolnikov z okvarjenim delovanjem ledvic, kajti navzea, bruhanje in driska lahko povzročijo dehidracijo, ta pa lahko v redkih primerih vodi v poslabšanje delovanja ledvic (glejte poglavje 4.8). Bolnike, ki se zdravijo s semaglutidom, je treba seznaniti z možnim tveganjem za dehidracijo v povezavi z neželenimi učinki na prebavila in s potrebnimi previdnostnimi ukrepi za preprečitev pomanjkanja tekočine.

Akutni pankreatitis

Pri uporabi agonistov receptorjev GLP-1 je bil opažen akutni pankreatitis (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba seznaniti z značilnimi simptomi akutnega pankreatitisa. Pri sumu na pankreatitis je treba zdravljenje s semaglutidom prekiniti; če se pankreatitis potrdi, pa se zdravljenja s semaglutidom ne sme znova uvesti. Pri bolnikih z anamnezo pankreatitisa je potrebna previdnost. Ob odsotnosti drugih znakov in simptomov akutnega pankreatitisa zvišane vrednosti encimov trebušne slinavke same po sebi ne napovedujejo akutnega pankreatitisa.

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2

Semaglutida se ne sme uporabljati kot nadomestilo za insulin pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2. Semaglutida se ne sme uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili, ki vsebujejo agoniste receptorjev GLP-1, saj taka kombinacija še ni bila ovrednotena, ter obstaja verjetnost povečanega tveganja za neželene učinke, povezane s prevelikim odmerjanjem.

Hipoglikemija pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2

Znano je, da insulin in sulfonilsečnina povzročata hipoglikemijo. Bolniki, ki prejemajo semaglutid skupaj s sulfonilsečnino ali insulinom, imajo lahko večje tveganje za hipoglikemijo. Tveganje za hipoglikemijo je mogoče zmanjšati z zmanjšanjem odmerka sulfonilsečnine ali insulina ob začetku zdravljenja z agonistom receptorja GLP-1. Vpliv dodatnega zdravljenja z zdravilom Kayshild pri bolnikih, zdravljenih z insulinom, ni bil ocenjen.

Diabetična retinopatija pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2

Pri bolnikih z diabetično retinopatijo, zdravljenih s semaglutidom, so opazili večje tveganje za zaplete diabetične retinopatije (glejte poglavje 4.8). Hitro izboljšanje urejenosti glikemije je bilo povezano s prehodnim poslabšanjem diabetične retinopatije, vendar drugih vzrokov ni mogoče izključiti. Bolnike z diabetično retinopatijo, ki se zdravijo s semaglutidom, je treba skrbno spremljati in jih zdraviti v skladu s kliničnimi smernicami.

Izkušenj z uporabo zdravila Kayshild pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z nenadzorovano ali potencialno nestabilno diabetično retinopatijo ni. Pri teh bolnikih zdravljenje z zdravilom Kayshild ni priporočeno.

Nearteritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION)

Podatki iz epidemioloških študij kažejo na povečano tveganje za nearteritično anteriorno ishemično optično nevropatijo (NAION) med zdravljenjem s semaglutidom. Časovni interval, v katerem se lahko po začetku zdravljenja razvije NAION, ni opredeljen. Nenadna izguba vida zahteva oftalmološki pregled. Če se NAION potrdi, je treba zdravljenje s semaglutidom prekiniti (glejte poglavje 4.8).

Bolniki z gastroparezo

Pri bolnikih z gastroparezo, ki se zdravijo s semaglutidom, se lahko pojavijo resnejši ali hudi neželeni učinki na prebavila, zato je pri takšnih bolnikih pri zdravljenju s semaglutidom potrebna previdnost. Zdravljenje s semaglutidom ni priporočljivo pri bolnikih s hudo gastroparezo (glejte poglavje 4.8).

Skupine bolnikov, ki niso bile vključene v študije

Varnost in učinkovitost zdravila Kayshild nista bili raziskani pri bolnikih:

- s sladkorno boleznijo tipa 1,
- s hudo okvaro ledvic (glejte poglavje 4.2),
- z zmerno ali hudo okvaro jeter in MASH (glejte poglavje 4.2),
- s srčnim popuščanjem razreda IV po razvrstitvi Združenja New York Heart Association (NYHA).

Uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva.

Izkušenj z uporabo zdravila Kayshild je malo pri bolnikih:

- starih 75 let ali več (glejte poglavje 4.2),
- z zmerno ali hudo okvaro jeter (glejte poglavje 4.2),
- z vnetno črevesno boleznijo,
- z MASH in indeksom telesne mase (ITM) < 25 kg/m² (ali ITM < 23 kg/m² za azijsko populacijo).

Pri teh bolnikih je potrebna previdnost.

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Semaglutid zakasni praznjenje želodca in lahko vpliva na absorpcijo sočasno uporabljenih peroralnih zdravil. Klinično pomembnega učinka na hitrost praznjenja želodca pri uporabi semaglutida v odmerku 2,4 mg niso opazili, verjetno zaradi učinka tolerance. Semaglutid je treba uporabljati previdno pri bolnikih, zdravljenih s peroralnimi zdravili, ki zahtevajo hitro absorpcijo iz prebavil.

Varfarin in drugi kumarinski derivati

Semaglutid ni vplival na celokupno izpostavljenost ali vrednosti C_{max} R- in S-varfarina po enkratnem odmerku varfarina (25 mg). Farmakodinamični učinki varfarina, merjeni z mednarodnim normaliziranim razmerjem (INR – International Normalised Ratio), niso bili klinično pomembno spremenjeni. O primerih zmanjšanja INR so poročali pri sočasni uporabi acenokumarola in semaglutida. Ob začetku zdravljenja s semaglutidom pri bolnikih, ki se zdravijo z varfarinom ali drugimi kumarinskimi derivati, je priporočljivo pogosto spremljanje vrednosti INR.

Paracetamol

Semaglutid zakasni praznjenje želodca, kar je bilo ugotovljeno na podlagi farmakokinetike paracetamola med testiranjem s standardiziranim obrokom. Po sočasni uporabi z 1 mg semaglutida sta se vrednosti paracetamola $AUC_{0-60\ min}$ in C_{max} zmanjšali za 27 % oz. 23 %. Celotna izpostavljenost paracetamolu ($AUC_{0-5\ h}$) se ni spremenila. Pri zdravljenju s semaglutidom niso opazili klinično pomembnega učinka na paracetamol. Med zdravljenjem s semaglutidom odmerka paracetamola ni treba prilagoditi.

Peroralni kontraceptivi

Ni pričakovano, da bi semaglutid zmanjšal učinkovitost peroralnih kontraceptivov. Če so bila kombinirana peroralna kontracepcijska zdravila (0,03 mg etinilestradiola / 0,15 mg levonorgestrela) sočasno uporabljena s semaglutidom, semaglutid ni klinično pomembno spremenil celotne izpostavljenosti etinilestradiolu in levonorgestrelu. Izpostavljenost etinilestradiolu se ni spremenila, v stanju dinamičnega ravnovesja pa so opazili za 20 % večjo izpostavljenost levonorgestrelu. Vrednost C_{max} se ni spremenila za nobeno od učinkovin.

Atorvastatin

Po enkratnem odmerku atorvastatina (40 mg) semaglutid ni spremenil celotne izpostavljenosti atorvastatinu. Vrednost C_{max} atorvastatina se je zmanjšala za 38 %. Ocenili so, da to ni klinično pomembno.

Digoksin

Semaglutid ni spremenil celotne izpostavljenosti digoksinu ali njegove vrednosti C_{max} po enkratnem odmerku digoksina (0,5 mg).

Metformin

Semaglutid ni spremenil celotne izpostavljenosti metforminu ali njegove vrednosti C_{max} po odmerjanju 500 mg metformina dvakrat na dan v obdobju 3,5 dneva.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi

Priporočljivo je, da ženske v rodni dobi med zdravljenjem s semaglutidom uporabljajo kontracepcijo (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Podatkov o uporabi semaglutida pri nosečnicah je malo. Zato se semaglutida med nosečnostjo ne sme uporabljati. Če želi bolnica zanositi ali če zanosi, je treba zdravljenje s semaglutidom prekiniti. Zaradi dolgega

razpolovnega časa je treba semaglutid prenehati uporabljati vsaj 2 meseca pred načrtovano nosečnostjo (glejte poglavje 5.2).

Dojenje

Semaglutid se je pri doječih podganah izločal v mleko. Ker ni mogoče izključiti tveganja za dojenega otroka, se semaglutida med obdobjem dojenja ne sme uporabljati.

Plodnost

Učinek semaglutida na plodnost pri človeku ni znan. Semaglutid ni vplival na plodnost podganjih samcev. Pri podganjih samicah je bilo pri odmerkih, povezanih z zmanjšanjem telesne mase samic, opaženo podaljšanje estrusa in majhno zmanjšanje števila ovulacij (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Semaglutid nima ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vendar pa se lahko, predvsem med obdobjem stopnjevanja odmerka, pojavi omotica (glejte poglavje 4.8). Če se pojavi omotica, je pri vožnji ali upravljanju strojev potrebna previdnost.

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2

Če se semaglutid uporablja v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom, je treba bolnikom naročiti, naj za preprečitev hipoglikemije med vožnjo in upravljanjem strojev upoštevajo previdnostne ukrepe (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogosteje poročani neželeni učinki med zdravljenjem s semaglutidom v kliničnem preskušanju faze 3 pri MASH (preskušanje ESSENCE, glejte poglavje 5.1) so bile bolezni prebavil, vključno z navzeo (36,1 %), drisko (26,8 %), zaprtjem (22,1 %) in bruhanjem (18,5 %), ter utrujenost (glejte poglavje 'Opis izbranih neželenih učinkov').

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V preglednici 2 so navedeni neželeni učinki, ugotovljeni pri zdravljenju s semaglutidom. Predstavljene pogostnosti so največje, če je opažena razlika pri poročanju med kliničnim preskušanjem faze 3 pri MASH (preskušanje ESSENCE, glejte poglavje 5.1), preskušnji faze 3a za obvladovanje telesne mase (preskušanja STEP 1-4) in poročili iz obdobja po začetku trženja zdravila.

Neželeni učinki so spodaj navedeni glede na organski sistem po MedDRA in pogostnost. Kategorije pogostnosti so opredeljene kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); zelo redki ($< 1/10\ 000$) in neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah znotraj posamezne pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 2 Neželeni učinki

Organski sistem po MedDRA	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana pogostnost
Bolezni imunskega sistema				anafilaktična reakcija		
Presnovne in prehranske motnje		hipoglikemija pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ^a				
Bolezni živčevja	glavobol ^{a,b}	omotica ^b , disestezija ^{a,c} ,				

Organski sistem po MedDRA	zelo pogosti	pogosti	občasni	redki	zelo redki	neznana pogostnost
		spremenjeno zaznavanje okusa (disgevizija) ^{b,c}				
Očesne bolezni		diabetična retinopatija pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 ^a			neareritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION) ^{a,d}	
Srčne bolezni		hipotenzija	ortostatska hipotenzija, zvišan srčni utrip ^{a,c}			
Bolezni prebavil	bruhanje ^{a,b} , driska ^{a,b} , zaprtje ^{a,b} , navzea ^{a,b} , bolečine v trebuhu ^{b,c}	gastritis ^{b,c} , gastroezofagealna refluksna bolezen ^b , dispepsija ^b , eruktacija ^b , flatulenca ^b , abdominalna distenzija ^b , zakasnelo praznjenje želodca, gastroenteritis, povečana koncentracija lipaze ^c	akutni pankreatitis ^a , povečana koncentracija amilaze ^c			intestinalna obstrukcija ^{c,d,e}
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		holelitiaza ^a				
Bolezni kože in podkožja		izpadanje las ^a		angioedem		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	utrujenost ^{b,c}	reakcije na mestu injiciranja ^c				

a) glejte spodnje opise izbranih neželenih učinkov

b) opaženo predvsem v obdobju povečevanja odmerka

c) prednostni izrazi v skupini

d) iz poročil iz obdobja po začetku trženja drugih zdravil, ki vsebujejo semaglutid

e) združen izraz, ki pokriva prednostne izraze intestinalna obstrukcija, ileus, obstrukcija tankega črevesa

Opis izbranih neželenih učinkov

Neželeni učinki na prebavilih

O dogodkih so najpogosteje poročali med povečevanjem odmerka. V preskušanju ESSENCE se je navzea pojavila pri 36,1 % bolnikov, ki so se zdravili s semaglutidom (12,4 % pri placebo), driska pri 26,8 % bolnikov, ki so se zdravili s semaglutidom (12,2 % pri placebo) in bruhanje pri 18,5 % bolnikov, ki so se zdravili s semaglutidom (5,6 % pri placebo). Večina dogodkov je bila blagih do

zmernih in bili so kratkotrajni. Zaprtje se je pojavilo pri 22,1 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom (7,8 % pri placebo). Bilo je blago do zmerno ter je trajalo dlje.

V preskušanju ESSENCE so neželeni dogodki na prebavilih pri 1,6 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom, povzročili trajno prekinitev zdravljenja.

V preskušanjih faze 3a za obvladovanje telesne mase s semaglutidom 2,4 mg se je tekom obdobja zdravljenja v trajanju 68 tednov navzea pojavila pri 43,9 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom (16,1 % pri placebo), driska pri 29,7 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom (15,9 % pri placebo) in bruhanje pri 24,5 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom (6,3 % pri placebo). Večina dogodkov je bila blagih do zmernih in so bili kratkotrajni. Zaprtje se je pojavilo pri 24,2 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom (11,1 % pri placebo), in je bilo blago do zmerno ter je trajalo dlje. Pri bolnikih, ki so se zdravili s semaglutidom, je bilo mediano trajanje navzee 8 dni, bruhanja 2 dni, driske 3 dni in zaprtja 47 dni.

Glede na podatke iz preskušanj obvladovanja telesne mase faze 3a s semaglutidom 2,4 mg imajo lahko bolniki z zmerno okvaro ledvic (eGFR \geq 30 do $<$ 60 ml/min/1,73 m²) med zdravljenjem s semaglutidom več neželenih učinkov na prebavilih.

Pri bolnikih z gastroparezo se lahko med zdravljenjem s semaglutidom pojavijo resnejši ali hudi neželeni učinki na prebavila.

Akutni pankreatitis

Pogostnost akutnega pankreatitisa v preskušanju ESSENCE je bila 0,4 % za semaglutid in 0,5 % za placebo. Pogostnost s presojo potrjenega akutnega pankreatitisa, poročanega v kliničnih preskušanjih faze 3a za obvladovanje telesne mase, je bila 0,2 % za semaglutid 2,4 mg in $<$ 0,1 % za placebo. V preskušanju srčno-žilnih izidov SELECT je bila pogostnost s presojo potrjenega akutnega pankreatitisa 0,2 % za semaglutido in 0,3 % za placebo.

Akutna bolezen žolčnika/holelitiaza

V preskušanju ESSENCE so o holelitiazi poročali pri 1,4 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom, in 0,8 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V preskušanjih faze 3a za obvladovanje telesne mase pri zdravljenju s semaglutidom 2,4 mg so o holelitiazi poročali pri 1,6 % bolnikov, pri 0,6 % bolnikov pa je uporaba semaglutida povzročila holecistitis. O holelitiazi so poročali pri 1,1 % in o holecistitisu so poročali pri 0,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Glavobol

V preskušanju ESSENCE so o glavobolu poročali pri 8 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom, in 6,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V preskušanjih faze 3a za obvladovanje telesne mase pri zdravljenju s semaglutidom 2,4 mg so o glavobolu poročali pri 12,8 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom, in pri 8,7 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Izpadanje las

V preskušanju ESSENCE so o izpadanju las poročali pri 1,6 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom, in 0,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V preskušanjih faze 3a za obvladovanje telesne mase pri zdravljenju s semaglutidom 2,4 mg so o izpadanju las poročali pri 2,5 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom, in pri 1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Dogodki so bili večinoma blagi, večina bolnikov je med nadaljevanjem zdravljenja okrevala. O izgubi las so pogosteje poročali pri bolnikih z večjo izgubo telesne mase (\geq 20 %).

Zvišan srčni utrip

V preskušanju ESSENCE so pri bolnikih, zdravljenih s semaglutidom, v 72. tednu opazili povprečno povečanje srčnega utripa za 2 utripa na minuto glede na izhodiščno povprečno vrednost 75 utripov na minuto. Delež bolnikov z največjim povečanjem srčnega utripa \geq 10 utripov na minuto glede na izhodiščno vrednost ob katerem koli časovnem trenutku med obdobjem zdravljenja je bil 43,3 % v skupini s semaglutidom 2,4 mg in 50,4 % v skupini s placebo.

V preskušanjih faze 3a za obvladovanje telesne mase so pri bolnikih, zdravljenih s semaglutidom 2,4 mg, opazili povprečno povečanje srčnega utripa za 3 utripe na minuto glede na izhodiščno povprečno vrednost 72 utripov na minuto. Delež preiskovancev, ki se jim je srčni utrip kadar koli med obdobjem zdravljenja povečal za ≥ 10 utripov na minuto v primerjavi z izhodiščem, je bil v skupini s semaglutidom 67 % in v skupini s placebom 50,1 %.

Imunogenost

Skladno s potencialno imunogenimi lastnostmi zdravil, ki vsebujejo beljakovine ali peptide, se lahko po zdravljenju s semaglutidom pri bolnikih pojavijo protitelesa. V preskušanju ESSENCE je bil delež bolnikov, ki so imeli pozitiven izvid protiteles proti semaglutidu kadar koli po začetku zdravljenja, majhen (0,4 %).

V preskušanjih faze 3a za obvladovanje telesne mase pri uporabi semaglutida 2,4 mg je bil delež bolnikov, ki so imeli pozitiven izvid protiteles proti semaglutidu kadar koli po začetku zdravljenja, majhen (2,9 %). Ob koncu preskušanja noben bolnik ni imel nevtralizirajočih protiteles proti semaglutidu ali protiteles proti semaglutidu, ki bi nevtralizirala učinek endogenega GLP-1. Med zdravljenjem bi lahko visoke koncentracije semaglutida zmanjšale občutljivost testov, zato ni mogoče izključiti tveganja lažno negativnih rezultatov. Vendar pa je bila pri osebah, ki so bile pozitivne na protitelesa med in po zdravljenju, prisotnost protiteles prehodna in brez očitnega vpliva na učinkovitost ter varnost.

Disestezija

V preskušanju ESSENCE so poročali o dogodkih, povezanih s klinično sliko spremenjene občutljivosti kože, kot so parestezija, hiperestezija, bolečina v koži, občutljiva koža, disestezija in pekoč občutek v koži, pri 2,9 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom, in 1,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V preskušanjih faze 3a za obvladovanje telesne mase pri uporabi semaglutida 2,4 mg so poročali o dogodkih, povezanih s klinično sliko spremenjene občutljivosti kože, pri 2,1 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom 2,4 mg, in 1,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

V obeh programih kliničnega razvoja so bili dogodki blagi do zmerni, večina bolnikov je med nadaljnjim zdravljenjem okrevala.

Hipoglikemija pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2

V preskušanju ESSENCE so klinično pomembno hipoglikemijo ($< 3,0$ mmol/l) opazili pri 6,1 % (0,068 dogodka/bolnik-let) bolnikov, zdravljenih s semaglutidom, in 5 % (0,12 dogodka/bolnik-let) bolnikov, ki so prejeli placebo. O hudi hipoglikemiji (za okrevanje je bila potrebna zunanja pomoč) so ob uporabi semaglutida poročali pri 2,2 % bolnikov (0,015 dogodka/bolnik-let), ob uporabi placeba pa pri 0,5 % bolnikov (0,003 dogodka/bolnik-let).

V preskušanju faze 3a pri odraslih s prekomerno telesno maso ali debelostjo in sladkorno boleznijo tipa 2 (STEP 2) so opazili klinično pomembno hipoglikemijo pri 6,2 % (0,1 dogodka/bolnik-let) preiskovancev, zdravljenih s semaglutidom, v primerjavi z 2,5 % (0,03 dogodka/bolnik-let) preiskovancev, ki so prejeli placebo. Hipoglikemijo s semaglutidom so opazili tako pri sočasni uporabi sulfonilsečnine kot brez nje. Ena epizoda pri osebi, ki ni bila deležna sočasnega zdravljenja s sulfonilsečnino (0,2 % preiskovancev, 0,002 dogodka/bolnik-let), je bila huda. Tveganje za hipoglikemijo se je pri uporabi semaglutida skupaj s sulfonilsečnino povečalo.

Diabetična retinopatija pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2

V 2-letnem kliničnem preskušanju so raziskali semaglutid v odmerku 0,5 mg in 1 mg v primerjavi s placebom pri 3297 bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2, z visokim srčno-žilnim tveganjem, dolgotrajno sladkorno boleznijo in slabo nadzorovano ravno glukoze v krvi. V tem preskušanju so se zapleti z diabetično retinopatijo pojavili pri več bolnikih, zdravljenih s semaglutidom (3 %) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (1,8 %). Te zaplete so opazili pri bolnikih, zdravljenih z insulinom, z znano diabetično retinopatijo. Razlika pri zdravljenju se je pojavila zgodaj in se je ohranila skozi celotno preskušanje.

V preskušanju ESSENCE je o okvarah mrežnice poročalo 3,1 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom, in 4,1 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Le malo bolnikov je poročalo o diabetični retinopatiji (1,1 % zdravljenih s semaglutidom oziroma 1,4 % prejemnikov placeba).

V preskušanju faze 3a pri odraslih s prekomerno telesno maso ali debelostjo in sladkorno boleznijo tipa 2 (STEP 2) so o okvarah mrežnice poročali pri 6,9 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom 2,4 mg, pri 6,2 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom 1 mg, in pri 4,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V večini primerov je šlo za diabetično retinopatijo (4 %, 2,7 % in 2,7 %, v tem zaporedju) in neproliferativno retinopatijo (0,7 %, 0 % in 0 %, v tem zaporedju).

Neareritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION)

Rezultati večjih večjih epidemioloških študij nakazujejo, da je izpostavljenost semaglutidu pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 povezana s približno dvakrat večjim relativnim tveganjem za razvoj NAION, kar ustreza približno enemu dodatnemu primeru na 10 000 oseb-let zdravljenja.

Pediatrična populacija

Semaglutida pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, z MASH niso preučevali.

V kliničnem preskušanju pri mladostnikih, starih med 12 in manj kot 18 let z debelostjo ali prekomerno telesno maso in z vsaj eno z debelostjo povezano boleznijo, je bilo semaglutidu izpostavljenih 133 bolnikov. Preskušanje je trajalo 68 tednov.

Na splošno so bili pogostnost, tip in resnost neželenih učinkov pri mladostnikih primerljivi s tistimi, ki so bili opaženi pri odrasli populaciji. Holesterolna je bila poročana pri 3,8 % bolnikov, zdravljenih s semaglutidom, in pri 0 % bolnikov, izpostavljenih placebo.

Po 68 tednih zdravljenja ni bilo opaženih nobenih učinkov na rast in pubertetni razvoj.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje semaglutida je lahko povezano z boleznimi prebavil, ki lahko povzročijo dehidracijo. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika opazovati glede kliničnih znakov in uvesti ustrezno podporno zdravljenje.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje diabetesa, analogi glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1), oznaka ATC: A10BJ06.

Mehanizem delovanja

Semaglutid je analog GLP-1 s 94-% sekvenčno homologijo s človeškim GLP-1. Semaglutid deluje kot agonist receptorja GLP-1 ter se selektivno veže in aktivira receptor GLP-1, ki je tarča naravnega GLP-1. GLP-1 receptorji so široko razširjeni po vsem telesu (npr. v trebušni slinavki, ledvicah, možganih, srcu, ožilju, imunskem sistemu in pljučih); vendar pa niso bili odkriti na jetrnih celicah.

Mehanizem delovanja, specifičen za jetra, je večfaktorski in domnevno deluje preko izboljšanja presnovnih dejavnikov, vključno z izgubo telesne mase, izboljšanjem presnove glukoze in lipidov ter zmanjšanjem vnetja. Semaglutid vpliva na genetske poti povezane tako z vnetjem kot s fibrozo in tako pozitivno spremeni proteomski vzorec posameznika z MASH. Poleg tega semaglutid zmanjšuje kopičenje maščob v jetrih.

Semaglutid znižuje telesno maso z zmanjšanjem apetita in posledičnim zmanjšanjem vnosa energije. Poleg tega semaglutid zmanjša nagnjenost k uživanju zelo mastne hrane.

Semaglutid zmanjšuje tudi vrednost glukoze v krvi v odvisnosti od koncentracije glukoze, tako da spodbuja izločanje insulina in zmanjša izločanje glukagona, kadar je koncentracija glukoze v krvi velika. Mehanizem zniževanja glukoze v krvi vključuje tudi manjšo zakasnitev praznjenja želodca v zgodnji postprandialni fazi. Med hipoglikemijo semaglutid zmanjša izločanje insulina, ne zmanjša pa izločanja glukagona.

Semaglutid ugodno vpliva na ravni lipidov v krvi, znižuje sistolični krvni tlak in zmanjšanje vnetja. Študije na živalih so pokazale tudi, da semaglutid zmanjšuje razvoj ateroskleroze in deluje protivnetno na srčno-žilnem sistem.

Farmakodinamični učinki

Učinki, povezani z boleznijo MASH

Semaglutid deluje pozitivno na posamezne komponente, povezane z boleznijo MASH. Histološko so ocenili, da zmanjšuje steatozo, vnetje in baloniranje hepatocitov. Poleg tega semaglutid zmanjšuje steatozo jeter, kar so ocenili s prehodno elastografijo (TE - transient elastography) z uporabo parametra kontrolirane atenuacije (CAP – Controlled Attenuation Parameter) in magnetnoresonančnega slikanja – meritev deleža maščobe glede na protonsko gostoto (MRI-PDFF - Magnetic Resonance Imaging Proton Density Fat Fraction). Opazili so tudi izboljšane ravni alanin aminotransferaze (ALT) in aspartat aminotransferaze (AST).

Fibroza jeter

Semaglutid zmanjša togost jeter, ocenjeno s TE, znižuje vrednost indeksa napredovanja jetrne fibroze (indeks ELF - Enhanced Liver Fibrosis) in ravni biomarkerja propeptida kolagena tipa III (Pro-C3).

Lipidi na tešče

Semaglutid je v primerjavi s placebom znižal koncentracijo trigliceridov na tešče za 17 % in izboljšal koncentracijo HDL za 4,7 %.

Občutljivost na glukozo in insulin

Pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in MASH je semaglutid znižal vrednost HbA1c za 1,1 % v primerjavi s placebom (0 %).

Pri bolnikih z MASH brez sladkorne bolezni tipa 2 je bilo zmanjšanje insulinske rezistence, ocenjeno s homeostatskim modelom (HOMA-IR - homeostasis model assessment of insulin resistance), večje pri semaglutidu (-32,5 %) kot pri placebu (-0,5 %).

Od glukoze odvisno izločanje insulina in glukagona

Semaglutid znižuje visoko koncentracijo glukoze v krvi s spodbujanjem izločanja insulina in zmanjšanjem izločanja glukagona v odvisnosti od koncentracije glukoze. S semaglutidom je bila hitrost izločanja insulina pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 primerljiva tisti pri zdravih osebah. Med inducirano hipoglikemijo semaglutid v primerjavi s placebom ni spremenil regulacijskih odzivov zvišanja koncentracije glukagona ter ni okrnil znižanja koncentracije C-peptida pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost semaglutida sta bili ocenjeni v enem preskušanjju faze 3 (preskušanje ESSENCE) pri odraslih bolnikih z MASH in fibrozo jeter stopnje F2 ali F3.

Študija ESSENCE je 240-tedensko, randomizirano, multicentrično, dvojno slepo preskušanje vzporednih skupin. Vključeni bolniki so imeli izhodiščno ali nedavno biopsijo jeter, ki je pokazala klinično pomembno steatotično bolezen jeter, povezano s presnovno motnjo (MASLD - metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease), opredeljeno kot MASH s fibrozo stopnje F2 ali F3, in indeksom aktivnosti nealkoholne maščobne bolezni jeter (NAS – non-alcoholic fatty liver disease Activity Score) ≥ 4 ter z rezultatom 1 ali več pri steatozi, lobularnem vnetju in baloniranju hepatocitov. Učinkovitost je bila določena na podlagi učinka semaglutida na izboljšanje steatohepatitisa (opredeljenega z indeksom NAS 0–1 za vnetje, 0 za baloniranje hepatocitov in katero

koli vrednost za steatozo (v skladu z raziskovalno mrežo NASH CRN - Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network)), brez poslabšanja jetrne fibroze (fibroza se ocenjuje z indeksom od 0 do 4 na lestvici NASH CRN za fibrozo) in z izboljšanjem jetrne fibroze za vsaj eno stopnjo (opredeljeno kot izboljšanje za ≥ 1 stopnjo na lestvici NASH CRN za fibrozo), brez poslabšanja steatohepatitisa (opredeljeno kot brez povečanja indeksa NAS glede na izhodiščno vrednost za baloniranje hepatocitov, vnetje ali steatozo), pri čemer so bile biopsije jeter narejene po 72 tednih od izhodišča. V vmesno analizo v 72. tednu je bilo vključenih skupaj 800 bolnikov, randomiziranih na semaglutid (534 bolnikov) ali placebo (266 bolnikov) v razmerju 2 proti 1. Od tega jih je ob izhodišču 31,3 % imelo MASH in fibrozo jeter stopnje F2, 68,8 % pa MASH in fibrozo jeter stopnje F3. Povprečna starost je bila 56 let, 25,3 % bolnikov je bilo starejših od 65 let. 57,1 % bolnikov je bilo ženskega spola. Povprečni ITM je bil 34,6 kg/m², 6,6 % bolnikov je imelo ITM < 25, 72,8 % bolnikov je imelo ITM ≥ 30 in 55,9 % bolnikov je imelo sladkorno bolezen tipa 2. Izhodiščna vrednost za togost jeter, ocenjena s TE (geometrijska sredina), je bila 11,5 kPa, za indeks ELF (mediana) 9,9, za FIB-4 (mediana) 1,6, za ALT (geometrična sredina) 56,8 enot/l in za AST (geometrična sredina) 46,6 enot/l.

V 72. tednu je bil semaglutid superioren v primerjavi s placebom pri spodbujanju izboljšanja stanja steatohepatitisa brez poslabšanja fibroze jeter, pri spodbujanju izboljšanja stopnje fibroze jeter brez poslabšanja steatohepatitisa in pri izboljšanju stanja steatohepatitisa s hkratnim izboljšanjem fibroze jeter (glejte preglednico 3). Zdravljenje s semaglutidom je v 72. tednu izkazovalo tudi večjo in trajno izgubo telesne mase ter izboljšanje rezultatov neinvazivnih preiskav jeter v primerjavi s placebom (glejte preglednico 3).

Učinkovitost je bila opažena ne glede na starost, spol, raso in etnično pripadnost ter izhodiščno stopnjo fibroze jeter, jetrne funkcije, ITM, prisotnost sladkorne bolezni tipa 2 in stopnjo ledvične funkcije.

Preglednica 3 Preskušanje ESSENCE: Rezultati v 72. tednu

	semaglutid 2,4 mg	placebo
Celotna skupina za analizo (N)	534	266
Izboljšanje stanja steatohepatitisa brez poslabšanja fibroze jeter¹		
Delež (%) bolnikov z odzivom ²	62,9	34,3
Razlika (odstotne točke) v primerjavi s placebom ³ [95 % IZ]	28,6 [21,1; 36,2]*	-
Izboljšanje fibroze jeter brez poslabšanja steatohepatitisa⁴		
Delež (%) bolnikov z odzivom ²	36,8	22,4
Razlika (odstotne točke) v primerjavi s placebom ³ [95 % IZ]	14,4 [7,5; 21,3]*	-
Izboljšanje stanja steatohepatitisa s hkratnim izboljšanjem fibroze jeter⁵		
Delež (%) bolnikov z odzivom ²	32,7	16,1
Razlika (odstotne točke) v primerjavi s placebom ³ [95 % IZ]	16,5 [10,2; 22,8]*	-
Telesna masa		
Izhodišče (kg)	95,4	97,6
Sprememba (%) od izhodišča ⁶	-10,5	-2,0
Razlika (odstotne točke) v primerjavi s placebom ⁶ [95 % IZ]	-8,5 [-9,5; -7,4]*	-
Togost jeter, ocenjena s TE		
Število bolnikov ob izhodišču ⁷	417	216
Izhodišče (kPa) ⁸	11,5	11,6
Sprememba (%) od izhodišča ⁶	-31,1	-13,5
Relativna razlika (%) v primerjavi s placebom ⁶ [95 % IZ]	-20,4 [-25,9; -14,4]	-
Indeks ELF		
Izhodišče	10,0	10,0
Sprememba od izhodišča ⁶	-0,57	0,01
Razlika v primerjavi s placebom ⁶ [95 % IZ]	-0,57 [-0,68; -0,47]	-
ALT		
Izhodišče (enot/l) ⁸	57,1	56,4
Sprememba (%) od izhodišča ⁶	-52,1	-22,2
Relativna razlika (%) v primerjavi s placebom ⁶ [95 % IZ]	-38,5 [-43,4; -33,1]	-
AST		
Izhodišče (enot/l) ⁸	46,9	45,9

	semaglutid 2,4 mg	placebo
Sprememba (%) od izhodišča ⁶	-44,9	-17,1
Relativna razlika (%) v primerjavi s placebom ⁶ [95 % IZ]	-33,5 [-37,9; -28,9]	-

ALT: alanin aminotransferaza, AST: aspartat aminotransferaza, ELF: indeks napredovanja jetrne fibroze, TE: prehodna elastografija

* $p < 0,0001$ (neprilagojeno, dvostransko) za superiornost

¹Izboljšanje stanja steatohepatitisa je opredeljena z indeksom aktivnosti (NAS) nealkoholne maščobne bolezni jeter (NAFLD - Non-Alcoholic Fatty Liver Disease) od 0 do 1 za vnetje, 0 za baloniranje hepatocitov in katera koli vrednost za steatozo (glede na klinično raziskovalno mrežo za nealkoholni steatohepatitis (NASH CRN - Non-Alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network)). Fibroza se ocenjuje z indeksom od 0 do 4 na lestvici NASH CRN za fibrozo.

²Manjkajoča opažanja so bila pripisana z večkratno imputacijo (MI - multiple imputation) na osnovi brezpogojne reference.

³Ocenjeno s testom Cochran-Mantel-Haenszel, s stratificiranjem glede na izhodiščno stanje sladkorne bolezni in izhodiščno stanje fibroze jeter.

⁴Izboljšanje fibroze jeter je opredeljeno kot izboljšanje za vsaj 1 stopnjo na lestvici NASH CRN za fibrozo. Nič poslabšanja steatohepatitisa je opredeljeno kot brez povečanja indeksa NAS glede na izhodišče za baloniranje hepatocitov, vnetje ali steatozo.

⁵Izboljšanje stanja steatohepatitisa je opredeljeno kot indeks NAS 0–1 za vnetje, 0 za baloniranje hepatocitov in kakršna koli vrednost za steatozo (po lestvici NASH CRN). Izboljšanje fibroze je opredeljeno kot izboljšanje za vsaj 1 stopnjo na lestvici NASH CRN za fibrozo.

⁶ Ocenjeno z uporabo modela ANCOVA, ki uporablja večkratno imputacijo na osnovi brezpogojne reference.

⁷Bolniki z lokacij preskušanj z razpoložljivo opremo

⁸Geometrijska sredina

Srčno-žilna varnost

Na osnovi ugotovitev randomiziranega, dvojno slepega, s placebom nadzorovanega preskušanja preučevanja pojava dogodkov (preskušanje SELECT), ki je vključevalo 17 604 bolnike s prisotno srčno-žilno boleznijo in $ITM \geq 27 \text{ kg/m}^2$, ni ugotovljenih nobenih znakov škodljivih učinkov na srčno-žilno varnost. Razmerje tveganj (hazard ratio, HR) za pojav večjih neželenih srčno-žilnih dogodkov (Major Adverse Cardiovascular Events - MACE) je 0,80 [0,72; 0,90] [95 % IZ]. MACE je bil opredeljen kot sestavljen končni izid, ki je vključeval smrt zaradi srčno-žilnih zapletov (vključno s smrtjo iz neznanega vzroka), miokardni infarkt brez smrtnega izida ali možgansko kap brez smrtnega izida. Vsaka posamezna komponenta sestavljenega končnega izida je prispevala k zmanjšanju pojavnosti MACE.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Kayshild za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje MASH (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Pogojno dovoljenje za promet

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

V primerjavi z naravnim GLP-1 ima semaglutid daljši razpolovni čas (približno 1 teden), zato je primeren za subkutano apliciranje enkrat na teden. Glavni mehanizem podaljšane delovanja je vezava na albumine, ki zmanjša ledvični očistek učinkovine in jo zaščiti pred presnovno razgradnjo, poleg tega pa semaglutid stabilizira tudi proti razgradnji z encimom DPP-4.

Absorpcija

Povprečna koncentracija semaglutida v stanju dinamičnega ravnovesja po subkutanem dajanju vzdrževalnega odmerka semaglutida je bila približno 80 nmol/l pri bolnikih z MASH in stopnjo

fibroze jeter F2 ali F3 na podlagi podatkov iz preskušanja faze 3a, pri čemer je imelo 90 % bolnikov povprečne koncentracije med 52 nmol/l in 122 nmol/l. Izpostavljenost semaglutidu v stanju dinamičnega ravnovesja se je povečevala sorazmerno z odmerkom od 0,25 mg do 2,4 mg enkrat na teden. Izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja je bila s časom stabilna, kar je bilo potrjeno do 72. tedna. Dosežena izpostavljenost je bila glede na mesto subkutanega injiciranja semaglutida (trebuh, stegno ali nadlaket) podobna. Absolutna biološka uporabnost semaglutida je bila 89 %.

Porazdelitev

Povprečni volumen porazdelitve semaglutida po subkutani uporabi pri bolnikih z MASH in stopnjo fibroze jeter F2 ali F3 je bil približno 13,7 l. Semaglutid se v veliki meri veže na plazemski albumin (> 99 %).

Biotransformacija

Pred izločanjem se semaglutid obsežno presnovi s proteolitičnim razcepom peptidnega ogrodja in zaporedno beta-oksidacijo stranske verige maščobne kisline. Encim nevtralna endopeptidaza (NEP) je bil opredeljen kot eden od aktivnih presnovnih encimov.

Izločanje

Glavni poti izločanja semaglutidu podobnih snovi sta preko urina in blata. Približno 3 % absorbiranega odmerka se je izločilo z urinom kot nespremenjeni semaglutid.

Očistek semaglutida pri bolnikih z MASH in stopnjo fibroze jeter F2 ali F3 je bil približno 0,05 l/h. Ker je eliminacijski razpolovni čas približno 1 teden, je semaglutid v obtoku prisoten še približno 7 tednov po zadnjem odmerku 2,4 mg.

Posebne skupine bolnikov

Starejši bolniki

Po podatkih preskušanj faze 2 in 3, v katera so bili vključeni bolniki v starosti od 18 do 80 let, na farmakokinetiko semaglutida starost ni vplivala.

Spol, rasa in etnično poreklo

Po podatkih preskušanj faze 2 in 3 na farmakokinetiko semaglutida niso vplivali spol (494 žensk, 326 moških), rasa (belci in drugi (641 bolnikov), Azijci (179 bolnikov)) in etnična pripadnost (latinskoameriško poreklo (137 bolnikov) ali ne-latinskoameriško poreklo (683 bolnikov)).

Telesna masa

Telesna masa ima vpliv na izpostavljenost semaglutidu. Večja telesna masa je bila povezana z manjšo izpostavljenostjo; 20-% razlika v telesni masi med posamezniki povzroči približno 19-odstotno razliko v izpostavljenosti. Odmerek semaglutida 2,4 mg na teden je zagotovil ustrezno sistemsko izpostavljenost v razponu telesne mase 42,7-206 kg.

Okvara ledvic

Okvara ledvic ni klinično pomembno vplivala na farmakokinetiko semaglutida. To je bilo dokazano z enkratnim odmerkom 0,5 mg semaglutida pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare ledvic (blaga, zmerna, huda ali bolniki na dializi) v primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic. To je bilo v preskušanjih faze 2 in 3 dokazano tudi za bolnike z MASH in blago do zmerno okvaro ledvic.

Okvara jeter

Okvara jeter ni vplivala na izpostavljenost semaglutidu. Farmakokinetiko semaglutida so pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter (blaga (Child-Pugh A), zmerna (Child-Pugh B), huda (Child-Pugh C)) v primerjavi z osebami z normalnim delovanjem jeter ocenili v študiji z enkratnim odmerkom 0,5 mg semaglutida.

Fibroza jeter

Stopnja fibroze jeter (F1 do F4c) na podlagi podatkov iz preskušanj faze 2 in 3 ni vplivala na izpostavljenost semaglutidu.

Stanje sladkorne bolezni

Sladkorna bolezen tipa 2 na podlagi podatkov iz preskušanj faze 2 in 3 ni vplivala na izpostavljenost semaglutidu.

Imunogenost

Pri zdravljenju s semaglutidom so se protitelesa proti semaglutidu pojavila redko (glejte poglavje 4.8). Ne kaže, da bi ta imunski odziv vplival na farmakokinetiko semaglutida.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost semaglutida pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, z MASH nista bili raziskani.

Farmakokinetične lastnosti semaglutida so bile ocenjene v kliničnem preskušanju pri mladoletnih bolnikih, starih med 12 in manj kot 18 let, z debelostjo ali prekomerno telesno maso in z vsaj eno z debelostjo povezano boleznijo (124 bolnikov, telesna masa 61,6-211,9 kg). Izpostavljenost semaglutidu je bila pri mladostnikih podobna izpostavljenosti pri odraslih z debelostjo ali prekomerno telesno maso.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih in genotoksičnosti ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Pri glodalcih so opažali tumorje parafolikularnih celic ščitnice, ki niso povzročili smrti, in so učinek skupine agonistov receptorjev GLP-1. V 2-letnih študijah kancerogenosti pri podganah in miših je semaglutid ob klinično pomembni izpostavljenosti povzročil tumorje parafolikularnih celic ščitnice. Drugih tumorjev, povezanih z zdravljenjem s tem zdravilom, niso opazili. Tumorje parafolikularnih celic pri glodalcih povzroča negenotoksičen, specifičen mehanizem povzročen preko receptorjev GLP-1, za katerega so glodanci posebno občutljivi. Pomen tega za človeka je domnevno majhen, a ga ni mogoče povsem izključiti.

V študijah plodnosti pri podganah semaglutid ni vplival na sposobnost za parjenje ali plodnost podganjih samcev. Pri podganjih samicah so opažali podaljšanje estrusnega ciklusa in majhno zmanjšanje števila rumenih teles (ovulacij) ob odmerkih, ki so bili povezani z zmanjšanjem telesne mase samic.

V študijah embriofetalnega razvoja pri podganah je bil semaglutid embriotoksičen ob izpostavljenostih, manjših od klinično pomembnih. Semaglutid je povzročil izrazito zmanjšanje telesne mase samic ter zmanjšanje preživetja in rasti zarodkov. Pri plodovih so opažali večje skeletne in visceralne malformacije, vključno z učinki na dolge kosti, rebra, vretenca, rep, žile in možganske prekate. Proučevanje mehanizma je pokazalo, da embriotoksičnost vključuje preko receptorjev GLP-1 posredovano okvaro oskrbe zarodka s hranili preko podganje rumenjake vrečke. Zaradi razlik v anatomiji in funkciji rumenjake vrečke med živalskimi vrstami in zaradi odsotnosti izraženosti receptorjev GLP-1 v rumenjaki vrečki ne-človeških primatov velja, da ta mehanizem za človeka verjetno ni pomemben. Neposrednega učinka semaglutida na plod kljub temu ni mogoče izključiti.

V študijah razvojne toksičnosti pri kuncih in opicah *cynomolgus* so bile ob klinično pomembnih izpostavljenostih opažene pogostejše prekinitve brejosti in rahlo povečana pojavnost nepravilnosti pri plodovih. Ti izsledki so sovpadali z izrazitim zmanjšanjem telesne mase samic do 16 %. Ali so ti učinki povezani z zmanjšanim vnosom hrane pri materi, kot neposrednim učinkom GLP-1, ni znano.

Postnatalno rast in razvoj so ocenili pri opicah *cynomolgus*. Mladiči so bili ob rojstvu nekoliko manjši, vendar so si med obdobjem dojenja opomogli.

Pri mladih podganah je semaglutid pri samcih in samicah povzročil zapoznelo spolno dozorevanje. Ta upočasnitev ni vplivala na plodnost in sposobnost razmnoževanja ne pri samcih ne pri samicah, niti ni vplivala na sposobnost samic, da ohranijo brejost.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev hidrogenfosfat dihidrat
propilenglikol
fenol
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

Pred uporabo: 3 leta.

Po prvi uporabi: 6 tednov. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku (2 °C do 8 °C).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C do 8 °C). Ne shranjujte v bližini hladilnega elementa.
Ne zamrzujte.

Kadar injekcijski peresnik ni v uporabi, naj bo pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po prvi uporabi zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

1,5-ml ali 3-ml steklen vložek (steklo tipa I), ki je na eni strani zaprt z gumijastim batom (klorobutil) in na drugi strani z aluminijastim pokrovčkom z vstavljenoplastjo laminirane gume (bromobutil/poliizopren). Vložek je vgrajen v napolnjen injekcijski peresnik za enkratno uporabo, izdelan iz polipropilena, polioksimetilena, polikarbonata in akrilonitrilbutadien-stirena.

Velikost pakiranja: 1 napolnjen injekcijski peresnik in 4 igle NovoFine Plus za enkratno uporabo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Zdravila Kayshild se ne sme uporabiti, če raztopina ni bistra in brezbarvna.
Injekcijskega peresnika se ne sme uporabiti, če je bil zamrznjen.

Neuporabljenozdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Peresnik je namenjen za večkratno uporabo. Vsebuje štiri (4) odmerke. Po injiciranju 4 odmerkov lahko v injekcijskem peresniku kljub pravilnim injiciranjem še vedno ostane nekaj raztopine. Morebitna preostala raztopina v peresniku ne zadostuje za še en odmerek, zato je treba injekcijski peresnik zavreči.

Bolnika je treba opozoriti, naj po vsakem injiciranju zdravila iglo zavrže v skladu z lokalnimi predpisi in naj injekcijski peresnik zdravila Kayshild shranjuje brez nameščene igle. To lahko prepreči zamašitev igle, kontaminacijo, okužbo, iztekanje raztopine in netočno odmerjanje.

Injekcijski peresnik je namenjen izključno za uporabo pri enem samem bolniku.

Zdravilo Kayshild je mogoče injicirati z iglami za enkratno uporabo, debeline 30 G, 31 G in 32 G in dolžine do 8 mm.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

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

Ime in naslov proizvajalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v členu 9 Uredbe (ES) št. 507/2006 in v skladu s tem mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom PSUR predložiti vsakih 6 mesecev.

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo PSUR za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Študija o učinkovitosti zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet z zdravilom (PAES): NN9931-4553 (ESSENCE) Z namenom potrditve učinkovitosti in varnosti semaglutida pri odraslih z necirotičnim steatohepatitisom, povezanim s presnovno motnjo (MASH) z zmerno do napredovalo fibrozo jeter (stopnji fibroze jeter F2 do F3), mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom predložiti končne rezultate dvojno slepega, randomiziranega, s placebom nadzorovanega preskušanja faze 3 NN9931-4553 (preskušanje ESSENCE).	31. december 2029

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Kayshild 0,25 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
semaglutid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 1 mg semaglutida v 1,5 ml (0,68 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol, klorovodikova kislina/natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in voda za injicije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

FlexTouch

1 injekcijski peresnik in 4 igle za enkratno uporabo (1 injekcijski peresnik = 4 odmerki)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
enkrat na teden

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Zdravilo Kayshild uporabite enkrat na teden.

Vpišite dan v tednu, ki ste ga izbrali za injiciranje zdravila.

Tedenski odmerek sem injiciral/a na naslednje datume:

Odprite tukaj

Dvignite tukaj

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne shranjujte injekcijskega peresnika z nameščeno iglo.
Izključno za uporabo pri enem samem bolniku.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Po prvi uporabi shranjujte injekcijski peresnik pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku. Ne zamrzujte.
Injekcijski peresnik naj bo pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Injekcijski peresnik zavržite 6 tednov po prvi uporabi.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/26/2019/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

kayshild 0,25 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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

2. POSTOPEK UPORABE

subkutana uporaba
enkrat na teden

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1,5 ml
(4 odmerki)

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Kayshild 0,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
semaglutid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 2 mg semaglutida v 3 ml (0,68 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol, klorovodikova kislina/natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in voda za injicije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

FlexTouch

1 injekcijski peresnik in 4 igle za enkratno uporabo (1 injekcijski peresnik = 4 odmerki)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
enkrat na teden

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Zdravilo Kayshild uporabite enkrat na teden.

Vpišite dan v tednu, ki ste ga izbrali za injiciranje zdravila.

Tedenski odmerek sem injiciral/a na naslednje datume:

Odprite tukaj

Dvignite tukaj

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne shranjujte injekcijskega peresnika z nameščeno iglo.
Izključno za uporabo pri enem samem bolniku.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Po prvi uporabi shranjujte injekcijski peresnik pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku. Ne zamrzujte.
Injekcijski peresnik naj bo pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Injekcijski peresnik zavržite 6 tednov po prvi uporabi.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/26/2019/002

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

kayshild 0,5 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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

2. POSTOPEK UPORABE

subkutana uporaba
enkrat na teden

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml
(4 odmerki)

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Kayshild 1 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
semaglutid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 4 mg semaglutida v 3 ml (1,34 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol, klorovodikova kislina/natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in voda za injicije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

FlexTouch

1 injekcijski peresnik in 4 igle za enkratno uporabo (1 injekcijski peresnik = 4 odmerki)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
enkrat na teden

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Zdravilo Kayshild uporabite enkrat na teden.

Vpišite dan v tednu, ki ste ga izbrali za injiciranje zdravila.

Tedenski odmerek sem injiciral/a na naslednje datume:

Odprite tukaj

Dvignite tukaj

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne shranjujte injekcijskega peresnika z nameščeno iglo.
Izključno za uporabo pri enem samem bolniku.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Po prvi uporabi shranjujte injekcijski peresnik pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku. Ne zamrzujte.
Injekcijski peresnik naj bo pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Injekcijski peresnik zavržite 6 tednov po prvi uporabi.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/26/2019/003

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

kayshild 1 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Kayshild 1 mg injekcija
FlexTouch
semaglutid
s.c.

2. POSTOPEK UPORABE

subkutana uporaba
enkrat na teden

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml
(4 odmerki)

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Kayshild 1,7 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku semaglutid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 6,8 mg semaglutida v 3 ml (2,27 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol, klorovodikova kislina/natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in voda za injicije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

FlexTouch

1 injekcijski peresnik in 4 igle za enkratno uporabo (1 injekcijski peresnik = 4 odmerki)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
enkrat na teden

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Zdravilo Kayshild uporabite enkrat na teden.

Vpišite dan v tednu, ki ste ga izbrali za injiciranje zdravila.

Tedenski odmerek sem injiciral/a na naslednje datume:

Odprite tukaj

Dvignite tukaj

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne shranjujte injekcijskega peresnika z nameščeno iglo.
Izključno za uporabo pri enem samem bolniku.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Po prvi uporabi shranjujte injekcijski peresnik pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku. Ne zamrzujte.
Injekcijski peresnik naj bo pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Injekcijski peresnik zavržite 6 tednov po prvi uporabi.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET

EU/1/26/2019/004

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

kayshild 1,7 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH OVOJNINAH

NALEPKA NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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

2. POSTOPEK UPORABE

subkutana uporaba
enkrat na teden

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml
(4 odmerki)

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI

ŠKATLA

1. IME ZDRAVILA

Kayshild 2,4 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
semaglutid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 9,6 mg semaglutida v 3 ml (3,2 mg/ml).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol, klorovodikova kislina/natrijev hidroksid (za uravnavanje pH) in voda za injicije. Za več informacij glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

FlexTouch

1 injekcijski peresnik in 4 igle za enkratno uporabo (1 injekcijski peresnik = 4 odmerki)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

subkutana uporaba
enkrat na teden

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Zdravilo Kayshild uporabite enkrat na teden.

Vpišite dan v tednu, ki ste ga izbrali za injiciranje zdravila.

Tedenski odmerek sem injiciral/a na naslednje datume:

Odprite tukaj

Dvignite tukaj

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Ne shranjujte injekcijskega peresnika z nameščeno iglo.
Izključno za uporabo pri enem samem bolniku.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku. Ne zamrzujte.
Po prvi uporabi shranjujte injekcijski peresnik pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku. Ne zamrzujte.
Injekcijski peresnik naj bo pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Injekcijski peresnik zavržite 6 tednov po prvi uporabi.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKE DOVOLJENJ ZA PROMET

EU/1/26/2019/005

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

kayshild 2,4 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA NAPOLNJENEM INJEKCIJSKEM PERESNIKU

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

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

2. POSTOPEK UPORABE

subkutana uporaba
enkrat na teden

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

3 ml
(4 odmerki)

6. DRUGI PODATKI

Novo Nordisk A/S

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Kayshild 0,25 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Kayshild 0,5 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Kayshild 1 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Kayshild 1,7 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
Kayshild 2,4 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku
semaglutid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Kayshild in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Kayshild
3. Kako uporabljati zdravilo Kayshild
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Kayshild
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Kayshild in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Kayshild vsebuje učinkovino semaglutid. V kombinaciji z dieto in telesno vadbo se uporablja za zdravljenje odraslih, ki imajo steatohepatitis, povezan s presnovno motnjo (MASH - metabolic dysfunction-associated steatohepatitis). Uporablja se pri odraslih z zmerno do napredovalo fibrozo jeter (brazgotinjenje) brez ciroze (stanje, ko je brazgotinjenje že hudo, nepovratno). MASH je stanje, pri katerem se maščoba kopiči v jetrih, kar lahko povzroči vnetje, poškodbe jeter in nastanek brazgotinskega tkiva.

Učinkovina v zdravilu Kayshild, semaglutid, je podobna naravnemu hormonu, imenovanemu glukagonu podoben peptid-1 (GLP-1). V jetrih zmanjšuje poškodbe jeter, kar je verjetno posledica izboljšanja presnovnih dejavnikov, kot so zmanjšanje telesne mase, izboljšana raven sladkorja in lipidov v krvi ter zmanjšanje vnetja.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Kayshild

Ne uporabljajte zdravila Kayshild:

- če ste alergični na semaglutid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom uporabe zdravila Kayshild se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Uporaba zdravila Kayshild ni priporočljiva, če imate:

- sladkorno bolezen tipa 1,
- hudo okvaro delovanja ledvic,
- zmerno do hudo okvaro delovanja jeter in imate MASH,
- hudo srčno popuščanje,
- diabetično očesno bolezen (retinopatija).

Izkušeni z zdravilom Kayshild je malo pri bolnikih:

- starih 75 let in več,
- z zmerno ali hudo okvaro delovanja jeter,
- z vnetno črevesno boleznijo,
- z MASH in indeksom telesne mase (ITM) manjšim od 25 kg/m² (oz. manjšim od 23 kg/m² za ljudi azijske rase).

Če kaj od zgoraj naštetega velja za vas, se posvetujte z zdravnikom.

Če veste, da boste imeli kirurški poseg, kjer boste pod anestezijo (uspavani), povejte zdravniku, da uporabljate zdravilo Kayshild.

- **Dehidracija**

Med zdravljenjem z zdravilom Kayshild se lahko pojavijo slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje ali driska. Ti neželeni učinki lahko povzročijo dehidracijo (izgubo tekočine). Pomembno je, da pijete dovolj tekočine in tako preprečite dehidracijo. To je še posebej pomembno, če imate težave z ledvicami. Če imate kakšna vprašanja ali vas kaj skrbi, se posvetujte z zdravnikom.

- **Vnetje trebušne slinavke**

Če imate hude in dolgotrajne bolečine v trebuhu (glejte poglavje 4), takoj obiščite zdravnika, saj je to lahko znak vnetja trebušne slinavke (akutni pankreatitis).

- **Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2**

Zdravila Kayshild ni mogoče uporabljati kot nadomestilo za insulin. Zdravila Kayshild ne uporabljajte v kombinaciji z drugimi zdravili, ki vsebujejo agoniste receptorjev GLP-1 (kot so na primer liraglutid, dulaglutid, eksenatid ali liksisenatid).

- **Nizek krvni sladkor (hipoglikemija)**

Sočasna uporaba sulfonilsečnine ali insulina skupaj z zdravilom Kayshild lahko poveča tveganje za nizko koncentracijo krvnega sladkorja (hipoglikemijo). Za opozorilne znake nizke koncentracije krvnega sladkorja glejte poglavje 4. Zdravnik vam bo morda naročil, da si merite koncentracijo krvnega sladkorja. To mu bo pomagalo pri presoji, ali je treba spremeniti odmerek sulfonilsečnine ali insulina, da se zmanjša tveganje za prenizek krvni sladkor.

- **Diabetična očesna bolezen (retinopatija)**

Če imate diabetično očesno bolezen in uporabljate insulin, vam lahko to zdravilo povzroči poslabšanje vida, ki lahko zahteva zdravljenje. Hitremu izboljšanju urejenosti krvnega sladkorja lahko sledi prehodno poslabšanje diabetične očesne bolezni. Če imate diabetično očesno bolezen in se vam med uporabo tega zdravila pojavijo težave z očmi, se posvetujte z zdravnikom.

- **Nenadne spremembe vida**

Če med zdravljenjem s tem zdravilom opazite nenadno izgubo vida ali hitro slabšanje vida, se nemudoma posvetujte z zdravnikom. To je lahko posledica zelo redkega neželenega učinka,

imenovanega neareritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION) (glejte poglavje 4, podpoglavje "Resni neželeni učinki"). Zdravnik vas lahko napoti na očesni pregled, zdravljenje s tem zdravilom pa boste morda morali prekiniti.

- **Bolniki z zakasnelim praznjenjem želodca (gastropareza)**

Če imate počasno (zakasnelo) praznjenje želodca (imenovano gastropareza), lahko zdravljenje z zdravilom Kayshild vodi do resnih ali hudih neželenih učinkov na prebavila. Pred uporabo zdravila Kayshild se posvetujte z zdravnikom.

Otroci in mladostniki

Varnost in učinkovitost zdravila Kayshild pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista bili preiskovani in uporaba zdravila Kayshild pri tej populaciji ni priporočljiva.

Druga zdravila in zdravilo Kayshild

Obvestite zdravnika, farmacevta ali medicinsko sestro, če uporabljate, ste pred kratkim uporabljali ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo.

Še zlasti morate zdravniku, farmacevtu ali medicinski sestri povedati, če uporabljate zdravila, ki vsebujejo kaj od naslednjega:

- varfarin ali druga podobna zdravila, ki jih je treba zaužiti in se uporabljajo za preprečevanje strjevanja krvi (peroralni antikoagulant). Na začetku zdravljenja z varfarinom ali podobnimi zdravili bodo morda potrebne pogoste preiskave krvi za ugotavljanje zmožnosti za strjevanje krvi.

Nosečnost in dojenje

Tega zdravila ne smete uporabljati med nosečnostjo, ker ni znano, ali lahko škoduje nerojenemu otroku. Zato je priporočljivo, da med uporabo tega zdravila uporabljate kontracepcijo. Če želite zanositi, morate to zdravilo prenehati uporabljati vsaj dva meseca prej. Če zanosite ali ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev med uporabo tega zdravila, se takoj posvetujte z zdravnikom, ker bo treba zdravljenje prekiniti.

Če dojite, ne jemljite tega zdravila, saj ni znano, ali zdravilo prehaja v materino mleko.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni verjetno, da bi zdravilo Kayshild vplivalo na vašo sposobnost upravljanja vozil in strojev. Nekateri bolniki so lahko med jemanjem zdravila Kayshild omotični predvsem v prvih 4 mesecih zdravljenja (glejte poglavje 4). Če ste omotični, morate biti pri upravljanju vozil in strojev še posebej previdni. Če potrebujete dodatne informacije, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2

Če uporabljate to zdravilo v kombinaciji s sulfonilsečnino ali insulinom, se lahko pojavi nizek krvni sladkor (hipoglikemija), kar lahko zmanjša vašo sposobnost koncentracije. Ne upravljajte vozil in strojev, če imate kakšen znak nizkega krvnega sladkorja. Glejte poglavje 2, podpoglavje »Opozorila in previdnostni ukrepi« za informacije o večjem tveganju za nizek krvni sladkor in poglavje 4 za opozorilne znake nizkega krvnega sladkorja. Za dodatne informacije se posvetujte z zdravnikom.

Zdravilo Kayshild vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako uporabljati zdravilo Kayshild

Pri uporabi tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

Koliko zdravila uporabiti

Priporočeni odmerek je 2,4 mg enkrat na teden.

Zdravljenje se bo začelo z majhnim odmerkom, ki se bo postopoma povečeval v obdobju 16 tednov zdravljenja.

- Ko prvič začnete uporabljati zdravilo Kayshild, je začetni odmerek 0,25 mg enkrat na teden.
- Zdravnik vam bo dal navodila, da postopoma povečujete odmerek vsake 4 tedne, dokler ne dosežete priporočenega odmerka 2,4 mg enkrat na teden.
- Ko dosežete priporočeni odmerek 2,4 mg, tega odmerka ne povečujte več.
- Če vas slabost (siljenje na bruhanje) ali bruhanje zelo motita, se z zdravnikom posvetujte o odložitvi povečevanja odmerka ali zmanjšanju na prejšnji odmerek, dokler se simptomi ne izboljšajo.

Ponavadi vam bodo naročili, da morate upoštevati spodnjo preglednico.

Povečevanje odmerka	Tedenski odmerek
od 1. do 4. tedna	0,25 mg
od 5. do 8. tedna	0,5 mg
od 9. do 12. tedna	1 mg
od 13. do 16. tedna	1,7 mg
od 17. tedna dalje	2,4 mg

Zdravnik bo redno ocenjeval vaše zdravljenje.

Kako se daje zdravilo Kayshild

Zdravilo Kayshild je namenjeno injiciranju pod kožo (subkutana uporaba). Zdravila ne injicirajte v veno ali mišico.

- Najprimernejša mesta za injiciranje so sprednji deli nadlakti, stegna ali trebuh.
- Pred prvo uporabo injekcijskega peresnika vam bodo zdravnik, farmacevt ali medicinska sestra pokazali, kako ga uporabljati.

Podrobni napotki o uporabi injekcijskega peresnika so opisani v nadaljevanju tega navodila za uporabo.

Bolniki s sladkorno boleznijo tipa 2

Zdravniku povejte, če imate sladkorno bolezen tipa 2. Zdravnik bo odmerek zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni morda prilagodil, da bi preprečil pojav nizkega krvnega sladkorja.

Kdaj uporabiti zdravilo Kayshild

- To zdravilo morate uporabljati enkrat na teden, vedno na isti dan v tednu, če je le mogoče.
- Zdravilo si lahko injicirate ob kateri koli uri, ne glede na obroke.

Če je potrebno, lahko spremenite dan v tednu, ko si injicirate to zdravilo; edini pogoj je, da so od zadnjega injiciranja zdravila minili vsaj 3 dnevi. Po izbiri novega dneva za injiciranje tega zdravila nadaljujte z uporabo enkrat na teden.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Kayshild, kot bi smeli

Nemudoma se posvetujte z zdravnikom. Pojavijo se vam lahko neželeni učinki, na primer slabost (siljenje na bruhanje), bruhanje ali driska, ki lahko povzročijo dehidracijo (izgubo tekočin).

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Kayshild

Če ste si pozabili injicirati odmerek in:

- je od izpuščenega odmerka zdravila Kayshild minilo 5 dni ali manj, zdravilo uporabite takoj, ko se spomnite. Nato injicirajte naslednji odmerek kot po navadi na vaš redni dan po urniku.
- je od izpuščenega odmerka zdravila Kayshild minilo že več kot 5 dni, preskočite izpuščeni odmerek in injicirajte naslednji odmerek kot po navadi na vaš redni dan po urniku.

Ne injicirajte dvojnega odmerka, če ste si pozabili injicirati prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Kayshild

Ne prenehajte uporabljati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Resni neželeni učinki

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- zapleti diabetične očesne bolezni (diabetična retinopatija). Če imate sladkorno bolezen, obvestite zdravnika, če med zdravljenjem s tem zdravilom opazite težave z očmi, na primer spremembe vida.

Občasni (pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- vnetje trebušne slinavke (akutni pankreatitis). Znaki vnetja trebušne slinavke lahko vključujejo hudo in dolgotrajno bolečino v trebuhu, ki se lahko širi v hrbet. Če se vam pojavijo takšni simptomi, morate nemudoma obiskati zdravnika.

Redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 1000 bolnikov):

- hude alergijske reakcije (anafilačne reakcije, angioedem). Nemudoma poiščite zdravniško pomoč in takoj obvestite zdravnika, če se vam pojavijo simptomi, kot so težko dihanje, otekanje, omotica, hitro bitje srca, znojenje in izguba zavesti ali hitro otekanje pod kožo v predelih, kot so obraz, grlo, roke in noge, kar je lahko življenjsko ogrožajoče, če otekanje grla blokira dihalne poti.

Zelo redki (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 000 bolnikov):

- zdravstveno stanje oči, imenovano neareritična anteriorna ishemična optična nevropatija (NAION), ki lahko povzroči izgubo vida na eno ali obe očesi brez vsakršnih bolečin. Če opazite nenadno ali postopno slabšanje vida, nemudoma kontaktirajte zdravnika (glejte poglavje 2, podpoglavje "Nenadne spremembe vida").

Neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti):

- obstrukcija (zapora) črevesja; huda oblika zaprtja s spremljajočimi simptomi, kot so bolečina v trebuhu, napihnjenost, bruhanje, itd.

Drugi neželeni učinki

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov):

- glavobol,
- slabost (siljenje na bruhanje),
- bruhanje,
- driska,
- zaprtje,
- bolečine v trebuhu,
- šibkost ali utrujenost.

Ti neželeni učinki se večinoma pojavljajo ob povečanju odmerka in sčasoma minejo.

Pogosti (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov):

- omotica,
- težave z želodcem ali prebavne motnje,
- spahovanje,
- vetrovi (napenjanje),
- napihnjenost trebuha,
- vnetje želodca (»gastritis«); med znaki so lahko bolečine v trebuhu, slabost (siljenje na bruhanje) ali bruhanje,
- refluks ali zgaga; to imenujemo tudi »gastroezofagealna refluksna bolezen« (GERB),
- žolčni kamni,
- izpadanje las in dlak,
- reakcije na mestu injiciranja,
- spremenjeno zaznavanje dražljajev na koži,
- zakasnelo praznjenje želodca,
- zvišanje koncentracije encimov trebušne slinavke (npr. lipaze), ki se pokaže v krvnih preiskavah,
- vnetje želodca ali črevesja (gastroenteritis),
- nizek krvni tlak,
- spremenjeno zaznavanje okusa hrane ali pijač,
- nizek krvni sladkor (hipoglikemija) pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2.

Opozorilni znaki nizkega krvnega sladkorja se lahko pojavijo nenadoma. Obsegajo lahko: hladen znoj, hladno blede kožo, glavobol, hitro bitje srca, slabost (siljenje na bruhanje) ali hudo lakoto, spremembe vida, zaspanost ali šibkost, živčnost, tesnoba ali zmedenost, težave z zbranostjo ali tresenje.

Zdravnik vam bo povedal, kako zdraviti nizek krvni sladkor in kaj storiti, če opazite te opozorilne znake.

Verjetnost za pojav nizkega krvnega sladkorja je večja, če uporabljate tudi sulfonilsečnino ali insulin. Zdravnik vam lahko pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Kayshild odmerek teh zdravil zmanjša.

Občasni (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov):

- hitro bitje srca,
- zvišanje koncentracije encimov trebušne slinavke (npr. amilaze), ki se pokaže v krvnih preiskavah,
- omotica ob vstajanju v stoječ položaj ali ob dvigu iz ležečega v sedeč položaj zaradi padca krvnega tlaka.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom, farmacevtom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Kayshild

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki injekcijskega peresnika in na škatli poleg oznake "EXP". Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Pred odprtjem

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C). Ne zamrzujte. Ne shranjujte v bližini hladilnega elementa.

Med uporabo

- Injekcijski peresnik lahko 6 tednov shranjujete pri temperaturi do 30 °C ali v hladilniku (2 °C – 8 °C), vendar ne v bližini hladilnega elementa. Zdravila Kayshild ne zamrznete ter ga ne uporabite, če je bilo zamrznjeno.
- Kadar injekcijskega peresnika ne uporabljate, naj bo pokrit s pokrovčkom za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Tega zdravila ne uporabite, če opazite, da raztopina ni bistra in brezbarvna.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Kayshild

- Učinkovina je semaglutid.

Kayshild 0,25 mg raztopina za injiciranje

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 1 mg semaglutida v 1,5 ml (0,68 mg/ml).

Kayshild 0,5 mg raztopina za injiciranje

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 2 mg semaglutida v 3 ml (0,68 mg/ml).

Kayshild 1 mg raztopina za injiciranje

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 4 mg semaglutida v 3 ml (1,34 mg/ml).

Kayshild 1,7 mg raztopina za injiciranje

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 6,8 mg semaglutida v 3 ml (2,27 mg/ml).

Kayshild 2,4 mg raztopina za injiciranje

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje 9,6 mg semaglutida v 3 ml (3,2 mg/ml).

- Druge sestavine zdravila so natrijev hidrogenfosfat dihidrat, propilenglikol, fenol, klorovodikova kislina/natrijev hidroksid (za uravnavanje pH), voda za injekcije. Glejte tudi poglavje 2 „Zdravilo Kayshild vsebuje natrij“ za informacije o natriju.

Izgled zdravila Kayshild in vsebina pakiranja

Zdravilo Kayshild je bistra in brezbarvna raztopina za injiciranje v napolnjenem injekcijskem peresniku.

En napolnjen injekcijski peresnik vsebuje štiri (4) odmerke. Po injiciranju 4 odmerkov lahko v injekcijskem peresniku kljub pravilnim injiciranjem še vedno ostane nekaj raztopine. Morebitna preostala raztopina v peresniku ne zadostuje za še en odmerek, zato je treba injekcijski peresnik zavreči.

Velikost pakiranja: 1 napolnjen injekcijski peresnik in 4 igle NovoFine Plus za enkratno uporabo.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano:

Zdravilo je pridobilo tako imenovano „pogojno dovoljenje za promet“. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<https://www.ema.europa.eu>.

Navodila za uporabo zdravila Kayshild

Preden začnete uporabljati injekcijski peresnik Kayshild, **vedno natančno preberite ta navodila**, z zdravnikom, medicinsko sestro ali farmacevtom pa se posvetujte, kako pravilno injicirati zdravilo Kayshild.

Injekcijski peresnik Kayshild je peresnik z nastavljivim odmerkom, ki vsebuje štiri predpisane odmerke zdravila Kayshild, kar ustreza štirim enkrat tedenskim odmerkom.

Uporabite preglednico na notranji strani pokrova škatle, da boste spremljali, koliko odmerkov ste si injicirali in koliko odmerkov je še ostalo v injekcijskem peresniku.

Zdravilo Kayshild je na voljo v petih različnih injekcijskih peresnikih; vsak peresnik vsebuje enega od naslednjih predpisanih odmerkov semaglutida:

0,25 mg

0,5 mg

1 mg

1,7 mg

2,4 mg

Vedno začnite tako, da preverite nalepko injekcijskega peresnika in se tako prepričate, da vsebuje vaš predpisani odmerek zdravila Kayshild.

Injekcijski peresnik je namenjen za uporabo z iglami za enkratno uporabo debeline 30 G, 31 G ali 32 G, dolžine do 8 mm.

Pakiranje vsebuje:

- peresnik Kayshild,
- 4 igle NovoFine Plus,
- navodilo za uporabo.

Injekcijski peresnik Kayshild (primer)

Opozorilo: Vaš injekcijski peresnik se lahko po velikosti in barvi nalepke razlikuje od na sliki prikazanega primera.

Ta navodila veljajo za vse injekcijske peresnike Kayshild.

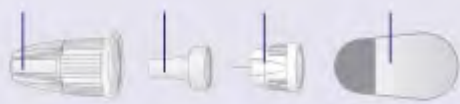


igla NovoFine Plus (primer)

zunanji pokrovček igle

notranji pokrovček igle

papirna nalepka

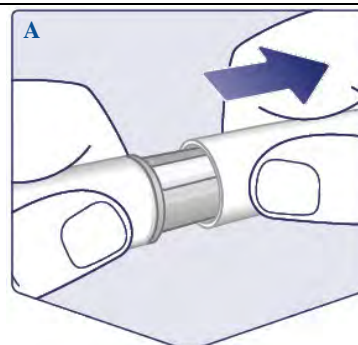


1. Pripravite injekcijski peresnik z novo iglo.

Preverite ime in odmerek na injekcijskem peresniku in se tako prepričajte, da vsebuje predpisani odmerek zdravila Kayshild.

Snemite pokrovček injekcijskega peresnika.

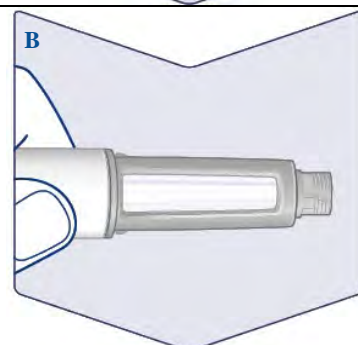
(Glejte sliko A.)



Preverite, da je raztopina v injekcijskem peresniku bistra in brezbarvna.

Poglejte skozi okence injekcijskega peresnika. Če je zdravilo Kayshild motno ali obarvano, injekcijskega peresnika ne smete uporabiti.

(Glejte sliko B.)

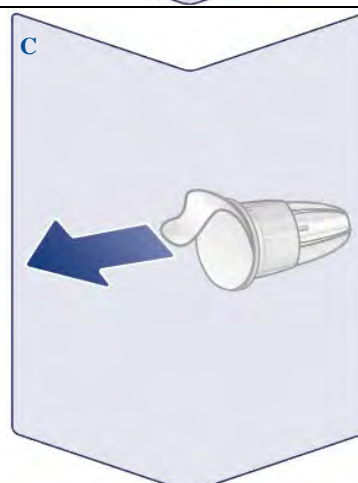


Za vsako injiciranje vedno uporabite novo iglo.

Iglo vzemite, ko ste pripravljeni na injiciranje zdravila. Preverite papirno nalepko in zunanji pokrovček igle in se prepričajte, da nimata poškodb, ki bi lahko vplivale na sterilnost. Če opazite kakršno koli poškodbo, uporabite novo iglo.

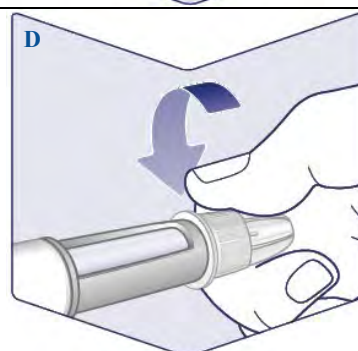
Z igle odstranite papirno nalepko.

(Glejte sliko C.)



Iglo potisnite naravnost na injekcijski peresnik in jo trdno privijte.

(Glejte sliko D.)



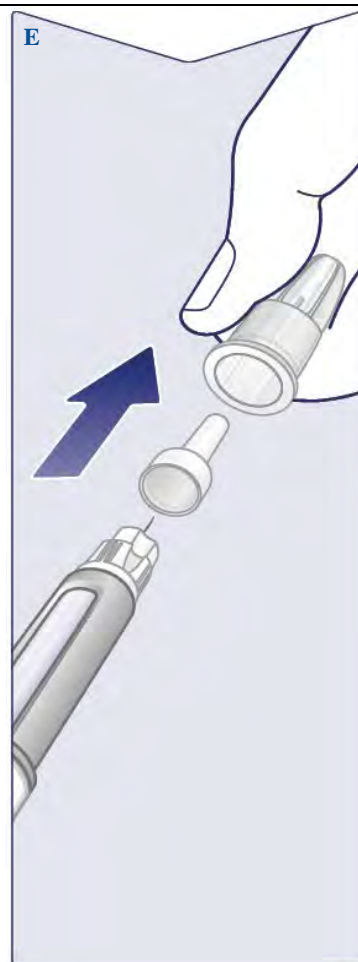
Igla je pokrita z dvema pokrovčkoma. Odstraniti morate oba pokrovčka. Če ne odstranite obeh pokrovčkov, zdravila Kayshild ne boste injicirali.

Snemite zunanji pokrovček igle in ga shranite za pozneje. Potrebovali ga boste za varno odstranitev igle z injekcijskega peresnika po injiciranju.

Snemite notranji pokrovček igle in ga zavržite. Na konici igle se lahko pokaže kapljica zdravila Kayshild. Kljub temu morate preveriti pretok zdravila Kayshild, če novi injekcijski peresnik uporabljate prvič. Glejte poglavje "**Pri vsakem novem injekcijskem peresniku preverite pretok**".

Nikoli ne uporabite zvite ali poškodovane igle. Za več informacij o ravnanju z iglami glejte poglavje „**O vaših iglah**“ v nadaljevanju teh navodil.

(Glejte sliko E.)



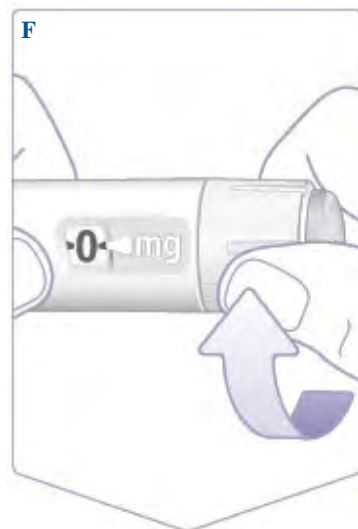
Pri vsakem novem injekcijskem peresniku preverite pretok

Če je injekcijski peresnik Kayshild že v uporabi, nadaljujte s poglavjem „**2. Nastavite odmerek**“.

Pretok zdravila Kayshild preverite samo pred **prvim injiciranjem z vsakim novim injekcijskim peresnikom.**

Vrtite izbirnik odmerka, dokler ne zagledate simbola za preverjanje pretoka (■ ■ ▲).

(Glejte sliko F.)



Prepričajte se, da je simbol za preverjanje pretoka poravnan s kazalnikom odmerka.

(Glejte sliko G.)



Preverite pretok

Držite injekcijski peresnik tako, da je igla obrnjena navzgor.

Pritisnite na potisni gumb in ga držite pritisnjene, dokler se števec odmerka ne vrne na **0**.

Oznaka **0** se mora poravnati s kazalnikom odmerka.

Na konici igle se mora pojaviti kapljica zdravila Kayshild. Ta kapljica kaže, da je injekcijski peresnik pripravljen za uporabo.

Če se kapljica ne pojavi, ponovno preverite pretok. **To smete narediti le dvakrat.**

Če kapljice še vedno ni, **zamenjajte iglo in še enkrat preverite pretok.**

Če se kapljica zdravila Kayshild še vedno ne pojavi, tega **injekcijskega peresnika ne uporabite.**

(Glejte sliko H.)



2. Nastavite odmerek

Zavrtite izbirnik odmerka, dokler se števec odmerka ne ustavi in ne pokaže vašega predpisanega odmerka.

(Glejte sliko I.)



Črtkana črta (|) v števcu odmerka vas bo vodila do vašega odmerka.

Izbirnik odmerka klika z drugačnim zvokom, ko ga obračate naprej, nazaj ali mimo vašega odmerka. "Klik" boste zaslišali vsakič, ko boste obrnili izbirnik odmerka. Ne nastavite odmerka s štejem klikov, ki jih slišite.

(Glejte sliko J.)



Ko je predpisani odmerek poravnan s kazalnikom odmerka, ste izbrali svoj odmerek. Na tej sliki je odmerek

0,25 mg prikazan kot primer.

Če se števec odmerka ustavi, preden dosežete svoj predpisani odmerek, glejte poglavje "**Ali imate dovolj zdravila Kayshild?**" v nadaljevanju teh navodil.

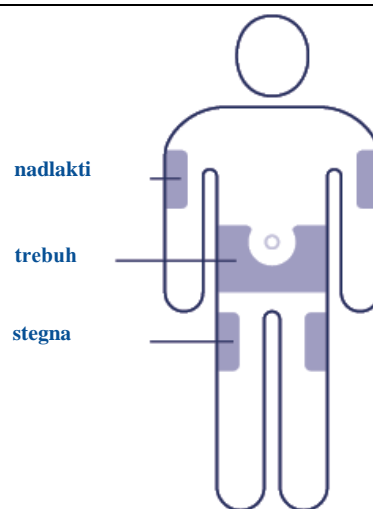
(Glejte sliko K.)



Izberite mesto za injiciranje

Izberite nadlaket, stegno ali trebuh (najmanj 5 cm proč od popka).

Zdravilo lahko vsak teden injicirate v isti predel telesa, vendar pazite, da ga ne boste injicirali na isto mesto kot zadnjič.

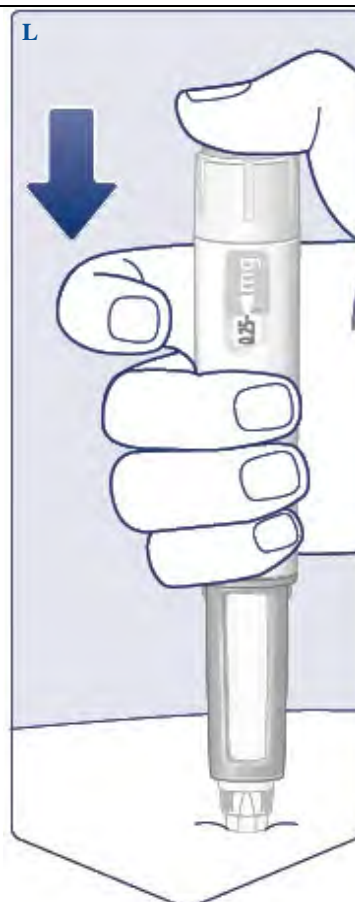


3. Injicirajte odmerek

Iglo zabodite v kožo.

Poskrbite, da boste videli števec odmerka. Ne prekrijte ga s prsti, kajti to lahko ovira injiciranje.

(Glejte sliko L.)



Pritisnite na potisni gumb in ga držite pritisnjenega, dokler števec odmerka ne pokaže 0.

(Glejte sliko M.)

Še naprej držite potisni gumb pritisnjen, medtem ko je igla v koži, in počasi preštejte do 6. Oznaka 0 se mora poravnati s kazalnikom odmerka. Zaslišite ali začutite lahko klik, ko se števec odmerka vrne na 0.

(Glejte sliko N.)

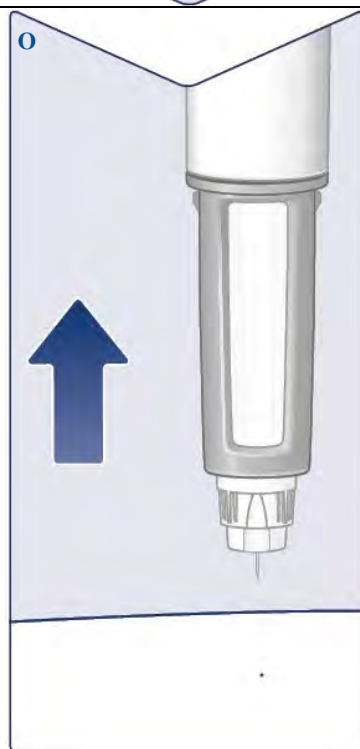


Izvlecite iglo iz kože. Če iglo izvlečete prej, lahko iz konice igle izteče nekaj zdravila Kayshild; v tem primeru niste injicirali celotnega odmerka.

Če se na mestu injiciranja pojavi kri, na mesto injiciranja rahlo pritisnite, da boste krvavitev ustavili.

Po injiciranju boste na konici igle morda opazili kapljico zdravila Kayshild. To je normalno in ne vpliva na odmerek.

(Glejte sliko O.)

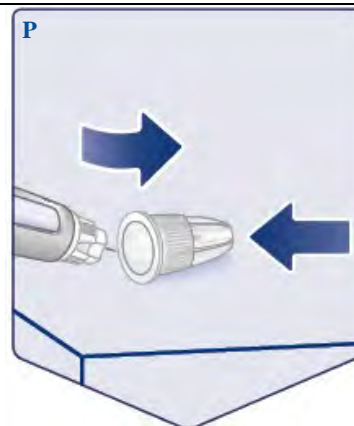


4. Po injiciranju

Konico igle vstavite v zunanji pokrovček igle na ravni površini, ne da bi se dotaknili igle ali zunanjega pokrovčka igle.

Ko je igla pokrita, nanjo previdno do konca potisnite zunanji pokrovček igle.

(Glejte sliko P.)

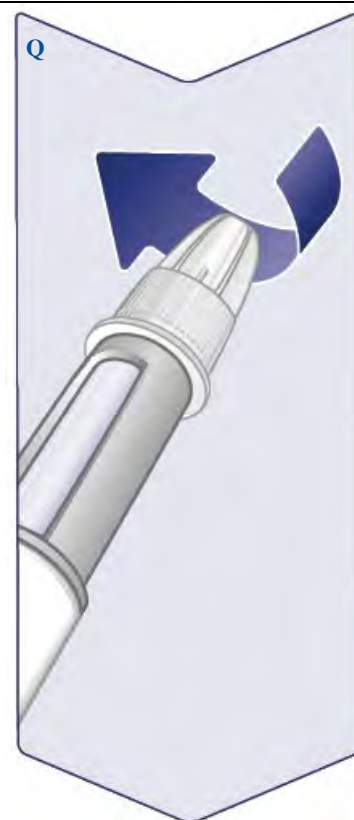


Iglo odvijte in jo pazljivo zavržite, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra ali farmacevt oziroma kot to zahtevajo lokalni predpisi.

Notranjega pokrovčka igle nikoli ne poskušajte namestiti nazaj na iglo, ker se pri tem lahko zbodete z iglo.

Iglo vedno zavržite takoj po vsakem injiciranju, da boste preprečili zamašitev igle, kontaminacijo, okužbo in netočno odmerjanje. **Injekcijskega peresnika nikoli ne shranjujte z nameščeno iglo.**

(Glejte sliko Q.)



Injekcijski peresnik po vsaki uporabi **pokrijte s pokrovčkom** peresnika, da bo zdravilo Kayshild zaščiteno pred svetlobo.

(Glejte sliko R.)



Ko je injekcijski peresnik prazen, ga zavržite brez nameščene igle, kot vam je naročil zdravnik, medicinska sestra, farmacevt oziroma kot to zahtevajo lokalni predpisi.

Pokrovček injekcijskega peresnika in prazno škatlo lahko zavržete med gospodinjske odpadke.

O vaših iglah

Kako prepoznati zamašeno ali poškodovano iglo

- Če se po večkratnem pritiskanju potisnega gumba v števcu odmerka ne pokaže **0**, ste morda uporabili zamašeno ali poškodovano iglo.
- V tem primeru **niste prejeli** nič zdravila Kayshild – tudi če se je števec odmerka premaknil s prvotno nastavljenega odmerka.

Kako ravnati z zamašeno iglo?

- Zamenjajte iglo po navodilih v poglavju "1. Pripravite injekcijski peresnik z novo iglo" in pojdite na poglavje "2. Nastavite odmerek".

Vzdrževanje injekcijskega peresnika

Z injekcijskim peresnikom ravnajte previdno. Grobo ravnanje ali nepravilna uporaba lahko povzročita netočno odmerjanje.

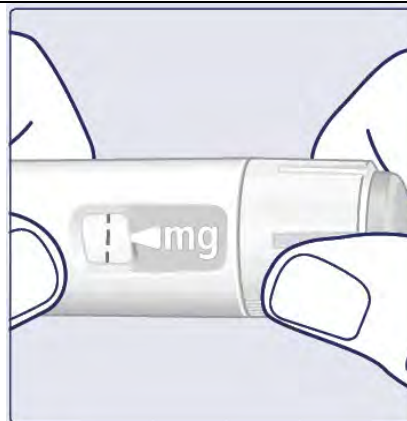
V takšnem primeru morda ne boste deležni želenega učinka zdravila Kayshild.

- Glejte drugo stran tega navodila, da boste prebrali o pogojih shranjevanja vašega injekcijskega peresnika.
- **Ne injicirajte zdravila Kayshild, ki je bilo izpostavljeno neposredni sončni svetlobi.**

- **Zdravilo Kayshild ne sme zamrzniti; nikoli ne injicirajte zdravila Kayshild, ki je zamrznilo.** Takšen injekcijski peresnik zavržite.
- **Pazite, da vam injekcijski peresnik ne pade** in da z njim ne udarite ob trdo površino.
- **Injekcijskega peresnika ne poskušajte znova napolniti.** Ko je prazen, ga morate zavreči.
- **Injekcijskega peresnika ne poskušajte popraviti ali ga razstaviti.**
- **Injekcijskega peresnika ne izpostavljajte prahu, umazaniji ali tekočinam.**
- **Injekcijskega peresnika ne umivajte, ne namakajte in ne mažite.** Lahko ga očistite s krpo, navlaženo z blagim detergentom.

Ali imate dovolj zdravila Kayshild?

Če se števec odmerka ustavi, preden dosežete svoj predpisani odmerek, v injekcijskem peresniku ni več dovolj zdravila Kayshild za celoten odmerek. Injekcijski peresnik zavržite in uporabite nov peresnik Kayshild.



Pomembne informacije

- **Injicirajte le en odmerek zdravila Kayshild enkrat na teden.** Če zdravila Kayshild ne uporabljate, kot je predpisano, morda ne boste deležni zelenih učinkov zdravila.
- Če uporabljate več kot eno vrsto zdravil za injiciranje, je zelo **pomembno, da pred uporabo preverite ime in odmerek** na nalepki svojega injekcijskega peresnika.
- **Če slabo vidite in ne morete slediti tem navodilom, ne uporabljajte tega injekcijskega peresnika brez pomoči.** Pomaga naj vam oseba, ki dobro vidi in je usposobljena za uporabo injekcijskega peresnika Kayshild.
- Injekcijski peresnik in igle vedno **shranjujte nedosegljive drugim, zlasti otrokom.**
- Svojega injekcijskega peresnika in igel **nikoli ne delite z drugimi.**
- **Igle so le za enkratno uporabo. Igel nikoli ne uporabite večkrat,** kajti to lahko povzroči zamašitev igle, kontaminacijo, okužbo ali netočno odmerjanje.
- Skrbniki **morajo biti pri ravnanju z uporabljenimi iglami zelo pazljivi,** da se po nesreči ne bi zbodli ali okužili.

PRILOGA IV

**SKLEPNE UGOTOVITVE O PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z
ZDRAVILOM, KI JIH JE PREDSTAVILA EVROPSKA AGENCIJA ZA ZDRAVILA**

Sklepne ugotovitve, ki jih je predstavila Evropska agencija za zdravila, o:

- **pridobitvi pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom**

Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) po obravnavi vloge meni, da je razmerje med tveganji in koristmi ugodno, da lahko priporoči izdajo pogojnega dovoljenja za promet z zdravilom, kot je podrobneje razloženo v evropskem javnem poročilu o oceni zdravila.